

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD

Année 1979 - N°

415

**Apport de l'Antigène
Carcino-Embryonnaire sérique
dans les tumeurs digestives;
valeur pronostique et de surveillance**

THESE

présentée à l'Université Claude Bernard - Lyon I
et soutenue publiquement le 26 octobre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

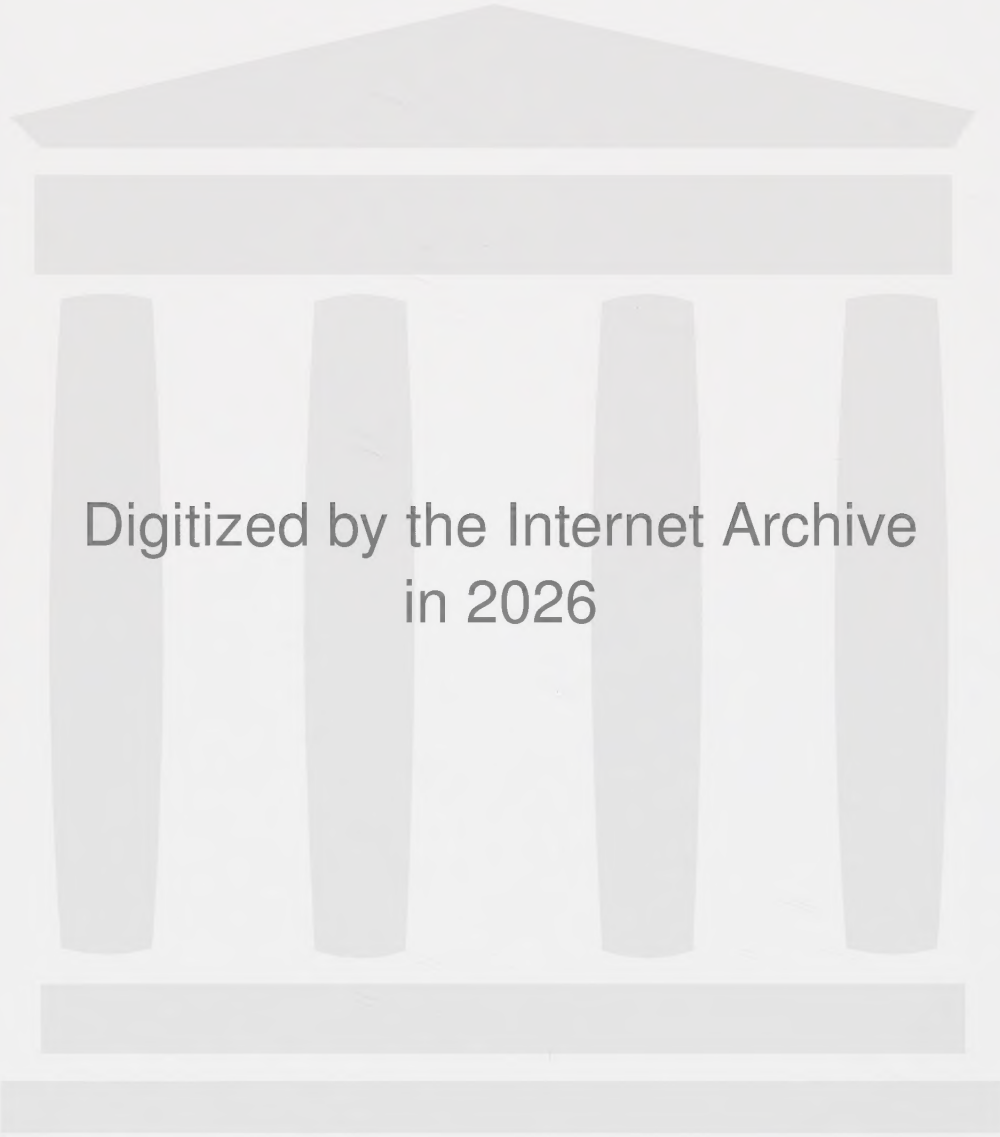
par

Viviane DEVIC

Interne des Hôpitaux de Lyon
née le 21 juin 1951 à Lyon (Rhône)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0029

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD

Année 1979 - N°

**Apport de l'Antigène
Carcino - Embryonnaire sérique
dans les tumeurs digestives;
valeur pronostique et de surveillance**

THESE

présentée à l'Université Claude Bernard - Lyon I
et soutenue publiquement le 26 octobre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Viviane DEVIC

Interne des Hôpitaux de Lyon
née le 21 juin 1951 à Lyon (Rhône)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON



FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. SALLE

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M. GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
BRAILLON Georges	Anatomie
COLOMB Daniel	Dermatologie
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
LOUISOT Pierre	Biochimie Générale et Médicale
MAYER Marcel	Cancérologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
ROBERT Jacques	Génétique Médicale
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean Louis	Maladies Infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CHAMPSAUR Gérard	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
DUCLAUX Roland	Physiologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
RICHARD Michel	Biochimie Générale et Médicale
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
THOULON Jean Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TREPPPO Christian	Hépto-Gastro-Entérologie
TRILLET Marc	Neurologie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur GUILLEMIN G.

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur MAYER M.

Monsieur le Professeur MARTIN F.

Monsieur le Professeur agrégé LAHNECHE B.

Monsieur le Professeur agrégé BERARD P.

Monsieur le Docteur POMMATAU E.

à mes parents,

à ma famille,

à mes amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur G. GUILLEMIN.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. C'est dans son service que nous avons fait nos premiers pas d'externe. Qu'il veuille bien trouver ici, l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos juges

Monsieur le Professeur M. MAYER.

Nous le remercions de l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé au cours d'un semestre d'internat au Centre Léon Bérard. Nous sommes heureuse qu'il ait bien voulu accepter de juger ce travail.

Monsieur le Professeur F. MARTIN.

Ses travaux sur l'antigène carcinoembryonnaire nous ont vivement intriguée. Nous connaissons sa notoriété. Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge.

Monsieur le Professeur agrégé B. LAHNECHE.

Nous lui sommes reconnaissante de la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée. Ses conseils nous ont permis de mener à bien l'élaboration de ce travail. Nous tenons à lui exprimer notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur agrégé P. BERARD

Nous avons été sensible à l'accueil qu'il nous a fait et à l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Nous sommes heureuse qu'il siège parmi nos juges.

Monsieur le Docteur E. POMMATAU.

Nous lui sommes reconnaissante de la confiance qu'il nous a accordée en nous proposant ce sujet de thèse. Au cours d'un semestre d'internat, nous avons apprécié l'étendue de ses connaissances et ses qualités humaines. Qu'il veuille bien trouver dans ce travail l'expression de notre profond attachement.

A monsieur M. CLAVEL, A monsieur Cl. ARDIET

Nous leur témoignons toute notre reconnaissance pour l'aide qu'ils nous ont apportée au cours de ce travail. Qu'ils soient assurés de notre fidèle attachement et de notre amitié sincère.

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE I : DONNEES GENERALES</u>	2
A.- HISTORIQUE	
B.- CARACTERISTIQUES DE L'A C E	
1.- Propriétés biochimiques	
2.- Caractères antigéniques	
3.- Métabolisme	
4.- Localisation cellulaire	
5.- Hypothèse génétique	
C.- METHODES DE DOSAGE DE L'A C E	
1.- Méthodes radio-immunologiques	
2.- Méthode immuno-enzymatique	
D.- FACTEURS INFLUANT SUR LE TAUX SERIQUE DE L'A C E	
<u>CHAPITRE II : MALADES, MATERIEL ET METHODES</u>	18
A.- POPULATION ETUDIEE	
B.- DOSAGE DE L'A C E	
C.- METHODE DE TRAVAIL	
<u>CHAPITRE III : LES TUMEURS RECTOCOLIQUES</u>	28
A.- RESULTATS PERSONNELS	
1.- A C E préthérapeutique	
2.- A C E postopératoire précoce	
3.- A C E postopératoire répété au cours de l'évolution	

B.- DISCUSSION

- 1.- Valeur pronostique de l'ACE préthérapeutique
- 2.- Valeur de l'ACE postopératoire précoce
- 3.- Valeur de surveillance de l'ACE postopératoire

CHAPITRE IV : LES TUMEURS NON RECTOCOLIQUES

55

A.- TUMEURS GASTRIQUES

B.- TUMEURS OESOPHAGIENNES

C.- TUMEURS PANCREATIQUES

D.- TUMEURS DES VOIES BILIAIRES

E.- TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE

F.- TUMEUR DU GRELE

G.- TUMEURS DU CANAL ANAL

CONCLUSION

65

BIBLIOGRAPHIE

68

I N T R O D U C T I O N

Depuis sa découverte par GOLD et FREEDMAN en 1965, le dosage sérique de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est devenu un examen de pratique courante.

Ce dosage n'est pas un test spécifique des affections malignes, et ne peut être utilisé pour le dépistage précoce du cancer. En revanche, son intérêt est grand dans le pronostic et la surveillance des cancers digestif, pulmonaire, utérin, mammaire, O.R.L., cérébral notamment.

Au cours de ce travail, nous avons voulu préciser la valeur que l'on peut attribuer aux dosages de l'ACE dans le cadre de la pathologie tumorale digestive.

Après un rappel sur les caractéristiques de l'ACE, en notant qu'il demeure des points obscurs, en particulier sur le mécanisme intime et la signification précise de l'excès de production de l'ACE, nous exposons notre étude à propos de 119 observations de malades porteurs d'une tumeur digestive, dont 71 tumeurs recto-coliques. Nous nous sommes efforcée de dégager une valeur à ce dosage en période préthérapeutique, postopératoire précoce, et lors de la surveillance à long terme. Nos résultats sont comparés à ceux de la littérature : ces études portant sur de larges populations et avec un long temps de recul, confirmant la valeur de surveillance du dosage de l'ACE après traitement, témoin précoce d'une récurrence, permettant éventuellement de poser l'indication d'un "new-look". Les travaux plus récents précisent la valeur pronostique de l'ACE préopératoire : cette donnée est particulièrement intéressante. Quant aux tumeurs digestives non recto-coliques, les recherches sont moins prometteuses actuellement. Il faut noter néanmoins que c'est chez les patients porteurs d'une tumeur pancréatique que le taux sérique d'ACE est le plus souvent élevé.

CHAPITRE I

DONNEES GENERALES

A.- HISTORIQUE

L'antigène carcinoembryonnaire, ACE, (en anglo-saxon CEA : carcinoembryonic antigen) a été isolé et identifié la première fois par les canadiens GOLD et FREEDMAN (22-23) en 1965 dans des extraits de cancers rectocoliques. En 1969, THOMSON (75) dose l'ACE dans le sang par une méthode radio-immunologique permettant de détecter des concentrations d'ACE de l'ordre du nanogramme par millilitre (ng/ml).

L'ACE a d'abord été isolé dans les tumeurs rectocoliques et dans les extraits tissulaires de l'intestin foetal, puis dans de nombreux carcinomes dérivés d'autres organes : pancréas, poumon (46), estomac, sein, organes gynécologiques et prostate (46), (par ordre de fréquence). En même temps, des auteurs montraient, que d'une part, il existe une élévation du taux sérique de l'ACE dans des maladies bénignes ou inflammatoires (37-56) du colon, du foie, (telles que la cirrhose), du pancréas ou encore du poumon, et que d'autre part l'ACE sérique n'est pas toujours élevé dans les tumeurs coliques.

Finalement, contrairement aux espérances initiales, l'ACE n'est pas spécifique du cancer colorectal, et ne peut servir de test pour le dépistage précoce du cancer. En revanche les nombreux travaux ultérieurs sont très encourageants précisant le rôle de l'ACE dans

d'autres domaines. L'intérêt de l'ACE apparaît actuellement très grand, non seulement dans la surveillance et la conduite du traitement, mais aussi, ce qui est plus récent, dans le pronostic de la maladie cancéreuse.

B.- CARACTERISTIQUES DE L'ACE

1.- Propriétés biochimiques

C'est une glycoprotéine, de poids moléculaire 200 000 environ, soluble dans l'acide perchlorique (1 M), ayant une mobilité à l'électrophorèse et présentant une grande hétérogénéité biochimique tant dans sa partie protéique que surtout dans sa partie glucidique qui représente de 50 à 75 % de son poids moléculaire et dont les résidus osidiques varient qualitativement et quantitativement (par exemple, le fucose n'est présent que dans les extraits de tissu cancéreux ; la teneur en acide sialique est variable selon que l'ACE est extrait de métastase hépatique ou pulmonaire d'un même cancer colique (GOLD)).

KOSAKI et YAMAMOTO en 1975 (39) ont mis en évidence deux variétés d'ACE (ACE_m et ACE_p) différentes par leur affinité avec la concanavaline A. HARVEY et coll. (31) confirment ce fait. Ces travaux sur l'existence de variantes moléculaires de l'ACE rejoignent ceux de PLOW et d'EDGINGTON (67) qui disent avoir isolé et purifié le CEA-S plus spécifique des tumeurs coliques. Cette mise en évidence d'ACE spécifiques à chaque organe, donnerait bien sûr à ce dosage un intérêt diagnostique considérable.

Enfin, ALPERT (3) tente également, devant la complexité immunochimique de l'ACE, de mieux définir les déterminants antigéniques dans le but de développer des dosages immunologiques plus spécifiques de tumeur.

2.- Caractères antigéniques

L'ACE n'est pas un antigène au sens strict du mot. Il a bien été identifié par des antisérums obtenus chez l'animal, mais il n'est pas immunogénique pour l'homme.

Les sites antigéniques se situent dans les résidus osidiques les plus profonds et dans les substructures protéiniques. Le pont disulfure présent à l'intérieur de la protéine est nécessaire à l'activité antigénique.

Un certain nombre de glycoprotéines peut avoir une réaction antigénique croisée avec l'étude radio-immunologique de l'ACE. Cela représente un problème majeur dans le dosage de l'ACE.

BURTIN (7-8) a défini plusieurs de ces antigènes :

a.- Le NCA (Non specific Cross-reacting Antigen) encore appelé NGP (Normal Glyco-Protein).

Il est un constituant régulier des extraits perchloriques de tumeur, et un contaminant tenace des préparations d'ACE. Il a une distribution à travers les différents tissus et une localisation cellulaire quasiment identiques à celles de l'ACE.

VON KLEIST et coll. (78) à Villejuif ont montré :

- qu'il n'y a pas de dépendance des taux sériques des antigènes ACE et NCA, tant sur un examen unique, qu'au cours de l'évolution d'une maladie maligne.

- qu'il n'y avait pas de différence significative entre le taux sérique trouvé chez les témoins (donneurs de sang) et chez les malades ayant une affection cancéreuse ou non.

Le NCA, par contre, a certainement une valeur en pathologie pulmonaire pour dépister les maladies inflammatoires (le poumon est un organe particulièrement riche en NCA). Les taux de NCA y sont plus élevés que ceux observés dans le cancer du poumon où l'augmentation est inconstante.

b.- Le NCA₂ trouvé en grande quantité dans le tissu normal.

c.- La BGP₁ (Biliary Glyco-Protein₁) essentiellement présente dans la bile.

d.- Les antigènes des groupes sanguins (spécificité H, A, LEWIS.)

Une voie de recherche très importante est ouverte avec la détection de tumeur productive d'ACE, par des techniques scintigraphiques. GOLDENBERG (27) localise la tumeur par la caméra à scintillation chez des patients ayant reçu des anticorps anti-ACE marqués à l'Iode¹³¹. Il utilise :

- des anticorps hautement purifiés, de forte activité spécifique.
- un appareillage permettant une très bonne détection, et le traitement des images scintigraphiques.

- un deuxième traceur exclusivement intravasculaire.

Les principales difficultés rencontrées jusqu'à maintenant étaient :

- l'utilisation d'anticorps pas assez purs
- la présence d'antigènes circulant avec formation de complexes Ag-Ac consommant et se déposant au niveau du rein ou du poumon. En fait, GOLDENBERG a montré que cet inconvénient était mineur, sinon théorique.
- enfin la clearance des anticorps très lente tendant à diminuer le contraste entre la tumeur et le tissu sain.

La soustraction très soigneuse de l'activité circulante des anticorps permet actuellement à l'équipe de GOLDENBERG d'obtenir dans la plupart des cas des localisations métastatiques avec précision. Cette voie de détection in vivo semble extrêmement prometteuse.

3.- Métabolisme

Il a été étudié chez l'animal en particulier par SCHUSTER (70) qui a injecté des quantités connues d'ACE marqué chez le lapin et le chien. Il a observé que :

- 70 % de la quantité injectée disparaît de la circulation en une heure. Il y a en fait deux fractions, l'une à dégradation rapide, et l'autre ne disparaissant que lentement.

- le foie est le premier site d'accumulation. Comme les autres glycoprotéines du sérum, l'ACE est catabolisé au niveau du foie, d'autant plus vite que sa teneur en acide sialique est importante. Le site privilégié est l'hépatocyte et non les cellules du système réticulo-endothélial.

- il existe quelques traces d'ACE dans les reins, les poumons, la rate et le colon. Il ne semble pas y avoir un catabolisme important lié au parenchyme rénal.

Chez l'homme, de nombreuses inconnues subsistent, en particulier sur le mécanisme de passage de l'ACE dans le sang circulant à partir de cellules qui en sont les lieux de production.

ELIAS et coll. (16) ont étudié chez un groupe de témoins et chez des malades porteurs d'un néoplasme gastro-intestinal le taux d'ACE dans le sang et dans les fécès : ils ont montré que même lorsque le taux d'ACE sérique était normal, le taux d'ACE dans les fécès est toujours élevé, c'est-à-dire que l'ACE est présent en quantité appréciable dans, ou, à la surface, des cellules épithéliales digestives gastro-intestinales. Il est donc logique de penser que l'ACE atteint le courant sanguin quand il existe une interruption de la membrane basale par invasion ou ulcération.

MAC SWEEN (48) a montré qu'il existait une diffusion différente de l'ACE dans le torrent circulatoire en fonction de l'organe intéressé. Il diffuse plus à partir de cellules tumorales du poumon qu'à partir de celles du colon.

Après résection complète d'une tumeur colique, les taux sériques d'ACE tombent à leur niveau de base dans un délai qui varie entre 2 et 18 jours selon les auteurs sans qu'il existe une explication précise sur une telle variation.

4.- Localisation cellulaire de l'ACE

Différentes méthodes d'étude, méthode peroxydase anti-peroxydase sur tissu congelé fixé au formol (26), étude en immunofluorescence (77) ont permis de localiser l'ACE en abondance sur la membrane plasmique libre des cellules bordant la lumière des glandes cancéreuses des épithéliomas digestifs. Sur le plan ultrastructural, GOLD (24) pense que l'ACE est associé au glycocalyx de la cellule maligne, d'autres auteurs disent que l'ACE est un antigène de membrane proprement dit.

5.- Hypothèse génétique

De nombreux auteurs ont essayé d'expliquer le mécanisme de production de l'ACE. L'hypothèse la plus souvent retenue est celle d'une modification quantitative de production de l'ACE par la cancérisation qui augmenterait la quantité des ARN messagers ou allongerait leur durée de vie ; il y aurait ainsi une production accrue de certaines substances, dont l'ACE, qui n'existent normalement qu'à l'état de trace.

C.- METHODES DE DOSAGE DE L'ACE

Les différentes méthodes de dosage peuvent être réparties en deux groupes :

- les méthodes radioimmunologiques

- les méthodes immunologiques

- la méthode immuno-enzymatique

1.- Méthodes radioimmunologiques

a.- avec extraction préalable à l'acide perchlorique

- méthode de THOMSON et d'HANSEN 1969.

La précipitation du complexe Ag-Ac est faite avec :

- . le sulfate d'ammonium par THOMSON
- . le zirconyl phosphate gel par HANSEN

Le taux pathologique généralement admis est supérieur à 5 ng/ml.

- méthode de MARTIN F., 1972 (57) avec extraction immunoperchlorique du sérum, ce qui élimine un grand nombre de glycoprotéines susceptibles d'interférer dans le test.

b.- sans extraction préalable de l'acide perchlorique

- méthode de MERIADEC (60) et d'EGAN (15) qui utilisent une technique à double anticorps.

La précipitation du complexe Ag-Ac est faite grâce à un deuxième Ac (antisérum anti-IgG hétérologue) fixé sur une phase solide.

La précision des mesures de cette méthode varie selon que le taux est bas, moyen ou élevé. (Cf. le tableau ci-dessous)

Valeur moyenne (ng/ml)	Ecart type (ng/ml)	Valeurs extrêmes (ng/ml)
5	1,6	3 - 8
20,3	2,9	15 - 26
110	18	93 - 128

Le taux pathologique généralement admis est supérieur à 10 ng/ml.

2.- Méthode immuno-enzymatique

Dans cette technique, il s'agit de remplacer le traceur radio-actif par un traceur enzymatique. L'ACE marqué, l'est donc non pas par l'Iode¹²⁵ comme précédemment mais par une peroxydase. L'étape finale de la réaction consiste à remplacer une mesure de radioactivité par une mesure d'activité enzymatique. Ainsi, tout laboratoire disposant d'un spectrophotomètre peut en principe pratiquer le dosage d'ACE.

D.- FACTEURS INFLUANT SUR LE TAUX SÉRIQUE DE L'ACE

L'ACE a été dosé dans le sérum de très nombreux patients que l'on peut répartir, avec GOLD (25) en trois groupes :

- sujets témoins supposés sains
- sujets atteints d'une maladie cancéreuse
- sujets souffrant d'une maladie non cancéreuse

Tableau 1 : Pourcentage de dosages d'ACE élevés dans
différentes pathologies, d'après GOLD (25)

	Etat clinique	Sujet ayant un taux d'ACE élevé (en %)	Source
Sujets témoins	dans l'ensemble	11	HANSEN et coll. (30)
	fumeurs	19	HANSEN et coll. (30)
	non fumeurs	3	HANSEN et coll. (30)
Maladies cancéreuses	colon-rectum	83	FUKS [*] et coll. (20)
	estomac	61	HANSEN et coll. (30)
	pancréas	92	HANSEN et coll. (30)
	foie	63	KHOO et MACKAY (38)
	sein	47	HANSEN et coll. (30)
	poumon	77	VINCENT et CHU (76)
	vessie	42	HALL et coll. (29)
	prostate	40	LAURENCE et NEVILLE (41)
	sphère gynécologique	65	KHOO (36)
	leucémie	36	HANSEN et coll. (30)
Maladies bénignes	cirrhose hépatique	45	MOORE et al. (64)
	colite ulcéreuse	32	HANSEN et al. (30)
	pancréatite	43	FUKS [*] et al. (20)
	maladie pulmonaire chronique	57	HANSEN et al. (30)
	diverticulite	12	FUKS [*] et al. (20)

N.B. : FUKS^{*} et coll. : Revue de littérature et non étude personnelle.

GOLD a réussi dans le tableau 1 les résultats du dosage de l'ACE chez ces sujets, obtenus par différentes équipes représentatives.

Il est certain que ces résultats varient un peu selon le choix du taux pathologique. EL ROUBI et LASNE (17), utilisant la méthode de dosage de MARTIN F. étudient la répartition des taux élevés d'ACE d'une population de 786 sujets hospitalisés dans un service de gastro-entérologie (service du Professeur LAMBERT, pavillon H bis, H.E.H.) selon des seuils différents d'ACE : 3,5 ng/ml, 6 ng/ml, 30 ng/ml et 60 ng/ml. (Notons que les deux premiers seuils sont très voisins.)

a.- En considérant les taux sériques supérieurs à 3,5 ng/ml, on détecte 75 % et plus des cancers pancréatiques, colorectaux, hépatobiliaires et les cancers divers avec métastase hépatique. Par contre, on retient aussi :

- 85 % des sujets alcooliques avec ou sans cirrhose

- un taux élevé d'affections bénignes, telles que l'ulcère gastro-duodénal, la lithiase biliaire, la pancréatite, les diverticules coliques, la maladie de CROHN.

- 33 % de sujets dont le bilan est négatif.

b.- En considérant les taux sériques supérieurs à 6 ng/ml :

- le pourcentage de détection des cancers (pancréas, colon-rectum, voies biliaires et foie, oesophage, estomac) est de l'ordre de 55 % et plus.

- 77 % des sujets alcooliques sont intéressés

- 20 à 50 % des affections bénignes sont également incluses.

c.- Ce n'est qu'au seuil 30 ng/ml que la séparation est nette entre le groupe des maladies cancéreuses et non cancéreuses.

d.- Au seuil 60 ng/ml cette séparation est encore plus nette, mais seulement 7 à 45 % des cancers sont détectés.

- 45 % des cancers avec métastase hépatique
- 37 % des cancers du colon-rectum
- 20 % des cancers de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires.

Nous détaillons les nombreuses affections bénignes du tube digestif pouvant être accompagnées d'un taux sérique d'ACE modérément élevé. Nous rappelons d'abord que d'autres facteurs influencent ce taux, en particulier (28) le tabagisme, la pathologie bénigne pulmonaire (tuberculose pleuro-pulmonaire évolutive, la bronchite chronique, les abcès pulmonaires...)

1.- La cirrhose

Elle est sans doute en tête de cette liste, surtout s'il s'agit d'une cirrhose éthylique.

MASSART et coll. (58) ont étudié 84 sujets cirrhotiques en dosant l'ACE selon la méthode de MERIADEC. Leurs résultats sont les suivants :

- 51 % des cirrhotiques ont un ACE supérieur à 10 ng/ml.
- 7,2 % ont un ACE supérieur à 30 ng/ml. Le taux maximum observé dans cette série étant de 50 ng/ml.

Cette augmentation de l'ACE est notée par d'autres auteurs :

- MOORE et coll. (64) trouvent des valeurs élevées dans 45 % des cas.

- KHOO et coll. (38) dans 60 % des cas

- LOEWENSTEIN et coll. (44) dans 50 % des cas dont un avec un dosage à 77 ng/ml (méthode de HANSEN taux normal : 5 ng/ml) ; à l'autopsie il existait une cirrhose éthylique sans indice de malignité évidente.

La variation de ces pourcentages s'explique au moins en partie par le seuil de normalité fixé plus ou moins haut par les auteurs.

Au cours de notre travail, 5 sujets porteurs d'une cirrhose éthylique certaine (biopsie) et indemnes d'une autre pathologie ont été testés (selon la méthode de MERIADEC). Leurs taux sont les suivants : 0 - 5 - 6 - 17 et 33 ng/ml, donc un seul pathologique.

Les causes de l'élévation de l'ACE dans la cirrhose éthylique ne sont pas encore précisées. MASSART (58), MOORE (65) ont étudié les caractères clinique, biologique et histologique en fonction du taux d'ACE. Ils n'ont pas trouvé de corrélation significative. D'autres auteurs dont KHOO (38) trouvent une corrélation et estiment que l'augmentation du taux d'ACE pourrait être la conséquence directe de l'insuffisance cellulaire hépatique et plus particulièrement de la diminution du catabolisme hépatique normal de l'ACE (l'ACE pouvant être lié à l'albumine).

En conséquence, sur le plan pratique il est très important de connaître l'état fonctionnel hépatique d'un sujet pour pouvoir interpréter son taux sérique d'ACE.

MASSART (58) précise que: (dosage selon la méthode de MERIADEC)

- chez un malade alcoolique un ACE compris entre 10 et 50 ng/ml peut être dû à l'atteinte hépatique et perd sa valeur.

- au-delà de 50 ng/ml cette augmentation ne doit pas être mise sur le compte de la cirrhose.

Les mêmes auteurs ont étudié le taux d'ACE chez 23 sujets ayant au moment du dosage de l'ACE une alcoolémie élevée. 36 % d'entre eux ont un taux d'ACE élevé (maximum = 30 ng/ml). Il est donc prudent d'exiger une abstention de toute boisson alcoolisée au moins 24 heures avant le dosage.

2.- Lithiase biliaire extrahépatique

LURIE (47) note que l'ACE est élevé dans 52 % (15/29) des cas d'obstruction biliaire extrahépatique. LOEWENSTEIN (44) rapporte le cas de 10 malades ayant un ACE élevé avant l'intervention. Après désobstruction biliaire, 7 fois l'ACE s'est normalisé, dans les 3 autres cas, l'ACE est resté haut, 2 fois cela correspond à une complication (lithiase cholédocienne résiduelle, abcès hépatique), 1 sujet a été perdu de vue.

Dans notre travail, 6 sujets ont été opérés d'une cholecystite lithiasique aiguë ou chronique. Leur taux d'ACE préopératoire était normal.

3.- Tumeurs bénignes du foie

Nous rapportons dans notre étude 4 kystes hépatiques :

- 2 kystes hydatiques avec des taux d'ACE préopératoire à 11 et 23 ng/ml.
- 1 échinococcose alvéolaire hépatique avec un ACE à 61 ng/ml.
- 1 lésion malformative polykystique du foie, avec un ACE préopératoire à 32 ng/ml, et 15 jours après l'intervention à 8 ng/ml.

4.- Pancréatite

L'élévation de l'ACE dans les pancréatites fut notée pour la première fois par DELWICHE en 1973 (13) ; il a étudié 42 patients porteurs de cette affection. Pour 6, elle n'est pas d'origine éthylique, le taux d'ACE est normal. Parmi les 36 autres, 50 % ont un ACE élevé (38 % avaient une cirrhose éthylique certaine). Il ne note pas de corrélation significative entre l'élévation de l'ACE et le taux d'amylasémie ou les différents paramètres hépatiques sériques.

KHOO et MACKAY (38) trouvent 64 % (9,14) de taux élevé dans les pancréatites aiguës ou chroniques.

Pour notre part, nous avons une seule observation : il s'agit d'une pancréatite lithiasique avec ictère : le taux d'ACE avant intervention (dérivation) est élevé (41 ng/ml).

5.- Maladies inflammatoires coliques

LOGERFO en 1971 (45) étudie l'ACE chez 21 colites ulcéreuses, 10 fois le taux d'ACE est élevé.

LAURENCE en 1972 (43) rapporte les résultats suivants (dosage selon la méthode de MERIADEC) :

- Sur 10 maladies de CROHN, 4 fois le taux d'ACE est supérieur à 12,5 ng/ml.
- Sur 31 colites ulcéreuses, 9 fois le taux est élevé.
- Sur 8 diverticulites, 1 fois le taux est élevé.

GARDNER et coll. (21) ont suivi avec plusieurs dosages d'ACE 57 malades porteurs d'une colite ulcéreuse. Leurs résultats sont dans le tableau 2 quant à la relation du nombre d'ACE élevé et la gravité et l'étendue de la maladie.

Il existe une corrélation significative ($p < 0,05$) entre le taux d'ACE et la gravité de la maladie. La corrélation entre le taux d'ACE et l'étendue de la maladie n'est pas statistiquement significative ($p < 1$).

Sur le plan évolutif, une seule fois le taux d'ACE ne s'est pas normalisé alors que l'inflammation avait régressé.

Dans notre étude personnelle, nous avons :

- 4 sigmoïdites, 1 fois le taux préchirurgical est élevé (44 ng/ml): le compte-rendu anatomopathologique insiste sur l'importance des phénomènes inflammatoires.
- 1 rectite ulcéreuse avec un ACE préchirurgical égal à 13 ng/ml.
- 1 colite ulcéreuse avec un ACE à 10 ng/ml.
- 1 mucocèle appendiculaire avec un ACE préchirurgical à 22 ng/ml.
- 1 rectocolite hémorragique avec des taux d'ACE à 28 ng/ml et 31 ng/ml au cours de son évolution.

Tableau 2 : A C E et colite ulcéreuse
d'après GARDNER et coll. (21)

	Extension limitée au rectum	Extension atteignant le colon gauche	Extension à tout le colon	Total
pas d'inflammation	0/0	0/4	0/1	0/5
inflammation moyenne	2/16 = 12,5 %	4/12 = 33 %	3/10 = 30 %	9/38 = 24 %
inflammation sévère	0/1	3/3 = 100 %	9/10 = 90 %	12/14 = 86 %
Total	2/17 = 12 %	7/19 = 37 %	12/21 = 57 %	

6.- Polypes rectocoliques

Les premières études datent de 1971 avec MOORE (63) qui note une élévation de l'ACE chez un des 9 patients porteurs d'un polype bénin du colon. LOGERFO (45) : un ACE élevé chez 28 patients, DOOS et coll. : 14 taux élevés sur 93 patients. Parmi ces 93 sujets, 9 ont une tumeur villeuse, 4 (= 44 %) ont un taux d'ACE élevé.

ALM et WAHREN (2) ont étudié le taux d'ACE chez les proches parents et les sujets porteurs d'une polypose rectocolique familiale.

Environ 20 % des patients (avant et après chirurgie) et de leurs proches, ont une élévation de l'ACE.

Les 6 patients avec une transformation maligne n'avaient pas de taux plus élevé que les autres, ce qui fait conclure aux auteurs que l'ACE ne peut avoir une valeur de dépistage de cancérisation dans la polypose rectocolique familiale.

Dans notre étude, nous avons un sujet atteint de cette maladie. Il a été vu la première fois porteur d'une tumeur rectocolique DUKES C. L'ACE préchirurgical et les trois autres dosages postchirurgicaux sont tous normaux. Il n'a pas pu être fait de dosage chez les proches parents.

D'autre part 4 polypes bénins ont été enlevés. Leur taux préopératoire était normal, sauf un (25 ng/ml) pour lequel l'étude anatomopathologique a montré qu'il s'agissait d'une tumeur villeuse sans signe de malignité.

CHAPITRE II

MALADES , MATERIEL ET METHODES

A.- POPULATION ETUDIEE

Mises à part les observations de pathologie bénigne décrites précédemment, notre travail a porté sur 119 malades porteurs d'une tumeur maligne digestive, hospitalisés dans le service du Professeur GUILLEMIN à l'Hôtel-Dieu, et ayant eu au moins un dosage sérique de l'ACE effectué dans le laboratoire des isotopes du centre Léon Bérard (Docteur LAHNECHE, et Mr. Cl. ARDIET), pendant ces trois dernières années (du 24.7.76 au 8.8.79).

Dans tous les cas, le diagnostic a été établi par un examen histologique (Docteur M.H. GUILLAUD). Le bilan d'extension a été effectué avec les techniques radiologiques, endoscopique, scintigraphique, biologique classiques et lors de l'intervention pour les cas opérés.

La plupart de ces malades (99) ont été opérés au cours de la période précisée ci-dessus, certains l'ont été avant, pour d'autres l'intervention a été contre-indiquée, par ailleurs quelques uns (6) ont eu une radiothérapie au Centre Léon Bérard dans le service du Professeur PAPILLON.

Le geste chirurgical a été, selon l'indication, complétée par la chimiothérapie à titre adjuvante ou non, mise en route et surveillée par le Docteur M. CLAVEL.

Les malades ont été suivis régulièrement soit en hospitalisation, soit en consultation, quelques uns ont été perdus de vue, leurs nouvelles ont été obtenues auprès des mairies.

Le dosage de l'ACE a été fait chaque fois que possible avant le début du traitement, en postopératoire précoce (15ème au 30 ème jour) et lors des nouvelles hospitalisations ou consultations.

La répartition des tumeurs est la suivante :

- 73 tumeurs rectocoliques dont :
 - . 20 tumeurs du rectum
 - . 19 tumeurs de la jonction recto-sigmoïdienne
 - . 10 tumeurs du sigmoïde
 - . 8 tumeurs du colon gauche
 - . 2 tumeurs du colon transverse
 - . 7 tumeurs du colon droit
 - . 7 tumeurs à double localisation.
- 19 tumeurs de l'estomac
- 8 tumeurs du pancréas
- 5 tumeurs de l'oesophage
- 5 tumeurs des voies biliaires
- 4 tumeurs primitives du foie
- 4 tumeurs du canal anal
- 1 tumeur du grêle.

L'âge des malades, au moment du premier dosage de l'ACE varie de 32 à 84 ans avec une moyenne de 65 ans. Il y a 50 femmes et 69 hommes.

B.- DOSAGE DE L'ACE

Les dosages ont été faits :

- au Centre Léon Bérard, dans le laboratoire du docteur LAHNECHE
- selon la méthode décrite par MERIADEC (dosage radioimmunologique avec double anticorps)
- en utilisant la trousse commercialisée par le Commissariat à l'Energie Atomique.

Le Commissariat à l'Energie Atomique a précisé la distribution du taux de l'ACE sérique dans une population présumée normale de 127 travailleurs : les résultats sont inférieurs à 10 ng/ml dans 98,5 % des cas, 2 résultats étant au-dessus de 10 ng/ml, 1 cas à 12 ng/ml, et un autre à 14 ng/ml.

Au Centre Léon Bérard, sur une série de 23 témoins, les taux d'ACE sont inférieurs ou égaux à 10 ng/ml 18 fois, 5 fois ils sont supérieurs : 12, 16, 16, 18 et 19 ng/ml (chez un fumeur : 20 cigarettes par jour).

Etant donné l'intrication de nombreux facteurs pouvant élever le taux sérique de l'ACE, comme le tabac, l'alcool, nous considérons au Centre Léon Bérard que la limite supérieure de la normale est 20 ng/ml.

Nous notons qu'avec la même méthode, d'autres auteurs ont choisi des seuils différents :

- MERIADEC (60) 10 ng/ml. Il précise que le taux est certainement anormal au-dessus de 20 ng/ml et entre 10 et 20 ng/ml il conseille de refaire un dosage après 24 heures d'abstention tabagique.

- CHATAL (10) 10 ng/ml
- LAURENCE (43) 12,5 ng/ml
- BARBIER, à la faculté de Lyon Sud (Professeur MORET) 13 ng/ml
(taux établi à partir de 32 sujets témoins)
- COOPER (12) 15 ng/ml.

D'une façon globale, 398 dosages ont été faits au Centre Léon Bérard pour les 119 malades concernés dans notre étude, 393 sont des dosages sériques, 1 a été fait dans un liquide d'ascite, et 4 dans le liquide céphalorachidien.

De plus au cours de l'année 1978, le dosage immuno-enzymatique de l'ACE a été mis en oeuvre dans le laboratoire du docteur PICHOT à l'Hôtel-Dieu. (Trousse ABBOTT).

La limite supérieure de la normale pour cette dernière méthode est 5 ng/ml.

89 dosages ont été ainsi faits, dont 37 par les deux méthodes radioimmunologique et immunoenzymatique :

- 21 fois, les dosages sont normaux, et 19 fois élevés quelque soit la méthode

- 1 fois l'ACE normal selon la méthode radioimmunologique (8 ng/ml) est élevé selon méthode immunoenzymatique (6 ng/ml)

- 1 fois, l'ACE, élevé selon la première méthode (22 ng/ml) est normal selon la deuxième méthode (4,2 ng/ml).

C.- METHODE DE TRAVAIL

Chacun des 119 dossiers étudiés a été transcrit sur une feuille perforée encochable type Rapid tri J 331.

Nous reproduisons ci-dessous la grille utilisée pour la transcription des paramètres recueillis dans les dossiers consultés.

1.- Bilan préthérapeutique

- sexe

1 : homme

2 : femme

- âge

3 : inférieur à 30 ans

4 : de 30 à 35 ans

5 : de 36 à 40 ans

6 : de 41 à 45 ans

7 : de 46 à 50 ans

8 : de 51 à 55 ans

9 : de 56 à 60 ans

10 : de 61 à 65 ans

11 : de 66 à 70 ans

12 : de 71 à 75 ans

13 : de 76 à 80 ans

14 : supérieur à 80 ans

- antécédents

15 : éthylisme, supérieur à 1 litre par jour

16 : tabagisme, supérieur à 20 cigarettes par jour

17 : antécédents personnels digestifs

18 : antécédents personnels pulmonaires

19 : autres antécédents personnels

20 : antécédents familiaux digestifs : rectocolique, hémorragique, maladie de CROHN, polype, cancer.

- 21 : cancer associé
- 22 : antécédent intéressant la lésion traitée

- ACE préthérapeutique

- 23 : pas d'ACE
- 24 : 0 - 10 ng/ml
- 25 : 11 - 20 ng/ml
- 26 : 21 - 30 ng/ml
- 27 : 31 - 50 ng/ml
- 28 : 51 - 100 ng/ml
- 29 : supérieur à 100 ng/ml
- 30 : ACE non sérique

- Biologie

- 31 : bilirubine
- 32 : phosphatase alcaline
- 33 : gamma glutamyl-transferrase
- 34 : transaminases
- 35 : albumine

- Examen paraclinique précisant l'importance de l'extension de la tumeur

- 36 : radiographie pulmonaire, scintigraphie hépatique, artériographie, échographie, UIV, TOGD, LB...

- Localisation de la tumeur

- 37 : rectum
- 38 : jonction rectosigmoïdienne
- 39 : sigmoïde
- 40 : colon gauche
- 41 : colon transverse

- 42 : colon droit
- 43 : plusieurs localisations coliques
- 44 : oesophage
- 45 : estomac
- 46 : foie primitif
- 47 : voies biliaires
- 48 : pancréas
- 49 : grêle
- 50 : canal anal

2.- Mode de traitement

- 51 : chirurgie seule
- 52 : chimiothérapie seule
- 53 : radiothérapie seule
- 54 : plusieurs thérapeutiques associées

3.- Traitement chirurgical

- compte-rendu chirurgical

- 55 : chirurgie curative, c'est-à-dire carcinologiquement satisfaisante
- 56 : chirurgie palliative
- 57 : foie métastatique
- 58 : autre métastase (péritonéal...)
- 59 : pas de métastase
- 60 : compte-rendu incomplet

- compte-rendu anatomo-pathologique

. taille de la tumeur

- 61 : inférieur à 5 cm
- 62 : de 5 à 10 cm
- 63 : supérieur à 10 cm

. histologie

- 64 : adénocarcinome bien et moyennement différencié
- 65 : adénocarcinome indifférencié et très peu différencié
- 66 : carcinome colloïde pur ou à flexion colloïde partielle
- 67 : carcinome malpighien bien et moyennement différencié
- 68 : carcinome malpighien indifférencié ou très peu différencié
- 69 : carcinome anaplasique
- 70 : compte-rendu incomplet

. pour les tumeurs de l'estomac et de l'oesophage

- 71 : musculuse franchie
- 72 : séreuse atteinte
- 73 : ganglions envahis

. pour les tumeurs rectocoliques

- 74 : DUKES A = tumeur limitée à la paroi intestinale
- 75 : DUKES B = tumeur envahissant la séreuse sans atteindre les ganglions lymphatiques
- 76 : DUKES C = tumeur envahissant les ganglions régionaux
- 77 : DUKES D = présence de métastases à distance

. suites opératoires

- 78 : complications infectieuses, occlusion, fistule, hémorragie.

4.- Evolution

- évolution globale

- 79 : indemne de récive à la dernière visite
- 80 : décès postopératoire, c'est-à-dire survenu au cours de l'hospitalisation où a eu lieu l'opération
- 81 : décès de cause inconnue
- 82 : décès d'une maladie sans rapport avec le cancer digestif

- 83 : décès en relation avec le cancer digestif
- 84 : récurrence locale
- 85 : récurrence ganglionnaire
- 86 : récurrence hépatique
- 87 : autre récurrence à distance
- 88 : perdu de vue
- 89 : intervalle entre le début du traitement et la date de récurrence ou du décès
- 90 : intervalle entre le début du traitement, et la date où le malade a été vu pour la dernière fois.

- ACE postopératoire

- 91 : aucun
- 92 : un
- 93 : plusieurs

- date du premier ACE postopératoire

- 94 : 0 - 15 jours
- 95 : 15 - 30 jours
- 96 : 1 - 2 mois
- 97 : 2 - 3 mois
- 98 : plus de 3 mois
- 99 : ACE préthérapeutique normal et ACE postthérapeutique restés normaux
- 100 : ACE préthérapeutique normal et ACE postthérapeutique élevé
- 101 : ACE préthérapeutique élevé et ACE postthérapeutique normalisés et restés normaux
- 102 : ACE préthérapeutique élevé et ACE postthérapeutique diminués sans être normalisés puis réaugmentés à nouveau
- 103 : ACE préthérapeutique élevé et ACE postthérapeutique restés toujours hauts
- 104 : pas d'ACE préthérapeutique, ACE postopératoire normaux et restés normaux

- 105 : pas d'ACE préthérapeutique, ACE postopératoire normaux puis augmentés
- 106 : pas d'ACE préthérapeutique, ACE postopératoire toujours élevés
- 107 : élévation transitoire de l'ACE postopératoire
- 108 : date de l'élévation de l'ACE par rapport au jour de l'intervention chirurgicale
- 109 : date de l'élévation de l'ACE par rapport à l'apparition des signes cliniques de récurrence

- examens paracliniques montrant une récurrence

- 110 : nature de l'examen : scintigraphie, endoscopie, radiographie, dosages sanguins...
- 111 : date de cet examen par rapport au jour de l'intervention chirurgicale
- 112 : date de cet examen par rapport à l'élévation de l'ACE

5.- Dosage de l'ACE

- 113 : dosage par la méthode immunoenzymatique
- 114 : dosage par les deux méthodes

C H A P I T R E I I I

L E S T U M E U R S R E C T O C O L I Q U E S

A.- RESULTATS PERSONNELS

Nous avons étudié séparément les dosages de l'ACE faits :

- en période préthérapeutique (étude concernant 60 malades)
- en période postopératoire précoce (étude concernant 32 malades)
- au cours de l'évolution de la maladie (étude concernant 37 malades).

1.- A C E préthérapeutique

Le dosage de l'ACE sérique a été fait avant tout traitement chez 58 de nos 73 malades porteurs d'une tumeur rectocolique. De plus deux fois, l'ACE n'a été recherché qu'au 4ème jour postopératoire ; étant donné le court délai nous l'avons considéré comme équivalent au taux préthérapeutique. Notre étude porte donc sur 60 dosages d'ACE sériques "préthérapeutiques".

Le traitement appliqué à ces 60 sujets a été :

- 38 fois curatif : + 37 interventions chirurgicales accompagnées
17 fois de chimiothérapie. A noter 5 décès
postopératoires.
- + 1 cobaltothérapie assurée au Centre
Léon Bérard.
- 22 fois palliatif : + 14 interventions chirurgicales avec 5 décès
postopératoires.
- + 8 chimiothérapies seules.

Les malades ont été répartis en trois groupes :

- 24 sujets indemnes de récurrence cliniquement patente lors de la
dernière consultation. Le recul des observations, (Cf. figure 1) varie
de 3 à 29 mois, en moyenne 11,4 mois. On peut noter que 9 malades, dont
ce recul varie de 3 à 12 mois, mais qui n'ont pas été revus à la consul-
tation, ont une durée de survie actuelle de 10 à 30 mois depuis l'opé-
ration (renseignement recueilli auprès des mairies).
- 26 sujets ayant récidivé (moyenne de l'intervalle libre : 9 mois)
ou poursuivant leur évolution en cas de traitement palliatif.
- 10 sujets décédés des suites de l'intervention. Leur âge varie
de 54 à 84 ans (moyenne 68,5 ans). Pour 5 d'entre eux le geste chirur-
gical a été palliatif.

Nous étudions successivement :

- l'évolution générale du malade et le taux d'ACE préthérapeutique.
- le temps de latence clinique avant les premiers signes de réci-
dive et le taux d'ACE préthérapeutique.

Recul
(en mois)

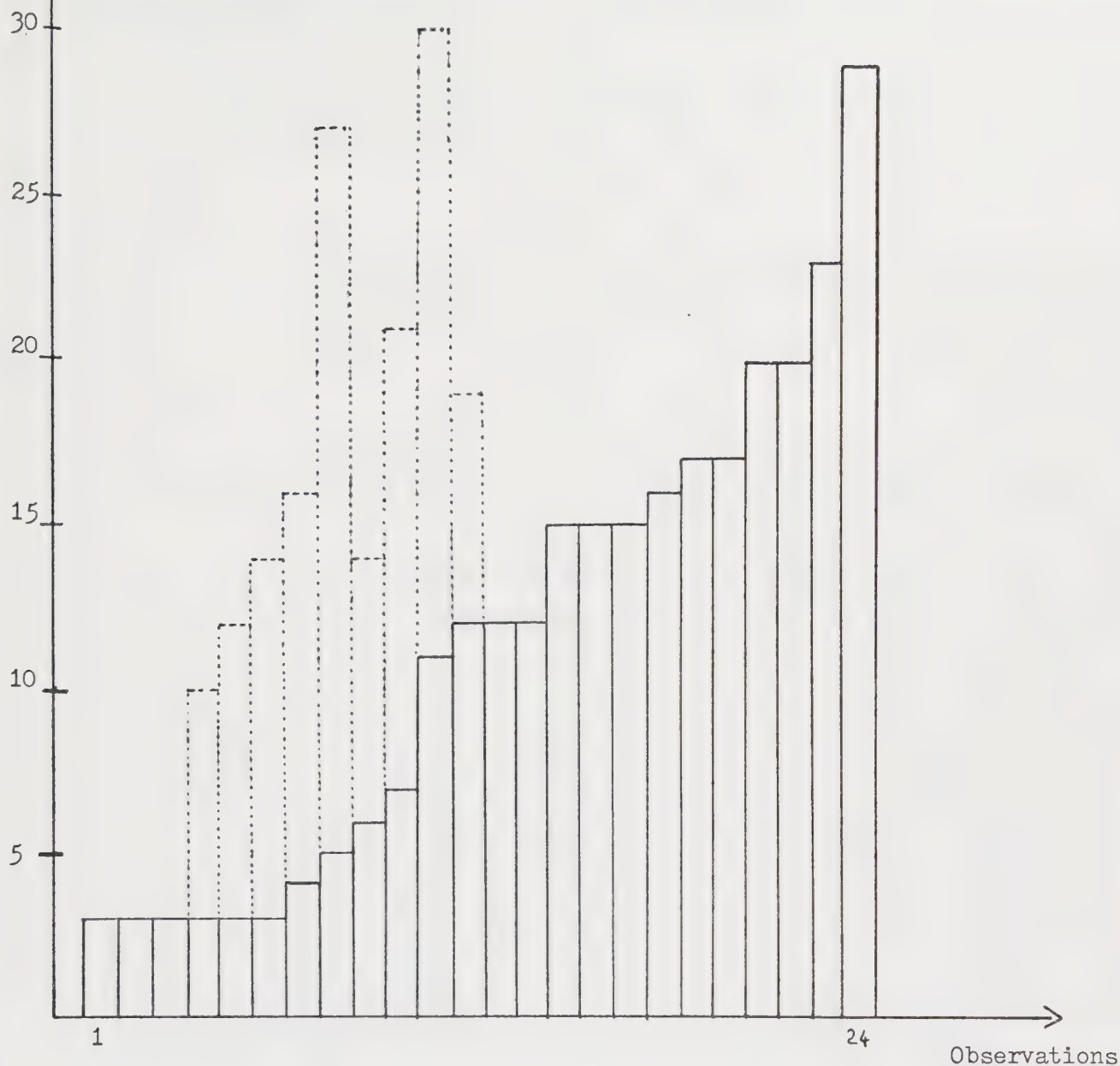


Figure 1 : Temps de recul des observations des 24 malades indemnes de récurrence cliniquement patente.

- Chaque rectangle représente un malade.
- En pointillé, durée actuelle de survie (sans précision sur l'existence ou non d'une récurrence)

- La corrélation entre le degré d'extension de la tumeur selon la classification de DUKES, et le taux d'ACE préthérapeutique.

- Les facteurs pouvant intervenir sur ce taux en dehors du génie évolutif de la maladie.

a.- Taux de l'ACE préthérapeutique et évolution générale de la maladie.

Nos résultats sont inscrits dans le tableau 3. Dans le tableau 4, nous avons isolé les malades ayant eu une chirurgie curative.

Afin de dégager un seuil dont le franchissement aurait une valeur pronostique nous avons regroupé les malades en deux ensembles : ceux dont le taux d'ACE sérique est au-dessus d'une certaine valeur, et ceux dont le taux est au-dessous de cette valeur. Plusieurs taux ont été testés pour déterminer ce seuil. Nous avons éliminé de cette étude, les malades qui sont décédés des suites de l'intervention. Les résultats sont donnés dans les tableaux 5 et 6. Sur les deux tableaux suivants, 7 et 8 nous avons exposé les mêmes résultats mais seulement pour ceux qui ont eu une chirurgie curative. Il apparaît que la valeur péjorative du taux d'ACE préthérapeutique est proportionnelle à son augmentation. Plus le taux d'ACE sérique est élevé, plus le pronostic est sévère. Le taux considéré comme pathologique pour le laboratoire étant de 20 ng/ml nos chiffres ont été calculés en fonction de cette valeur.

Nos résultats globaux sont les suivants :

- 86 % des malades ayant un taux d'ACE sérique préthérapeutique inférieur ou égal à 20 ng/ml, ont une évolution favorable. Ils ont tous pu, sauf un, avoir une chirurgie curative.

- 79 % des malades ayant un taux d'ACE sérique préthérapeutique supérieur à 20 ng/ml ont une évolution défavorable. Seulement 6 de ces malades ont eu une chirurgie curative.

Ces résultats sont hautement significatifs. ($p < 0,001$).

Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)	Nombre de malades	Pas de récidive	Récidive	Décès post- opératoire
0 - 10	13	10	1	2
11 - 20	12	8	2	2
21 - 30	7	1	3	3
31 - 50	5	3	1	1
51-100	7	2	5	0
> 100	16	0	14	2

Tableau 3 : Evolution générale du malade et taux d'ACE
sérique préthérapeutique.

Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)	Nombre de malades	Pas de récidive	Récidive
0 - 10	11	10	1
11 - 20	9	8	1
21 - 30	3	1	2
31 - 50	3	3	0
51-100	4	2	2
> 100	2	0	2

Tableau 4 : Evolution générale du malade après chirurgie curative
et taux d'ACE sérique préthérapeutique.

Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)	Nombre total de malades 50	Pas de récidive		Récidive
		Nb	%	
≤ 10	11	10	91	1
≤ 13	15	14	93	1
≤ 15	18	16	89	2
≤ 20	21	18	86	3
≤ 25	24	20	83	4
≤ 30	25	21	84	4

Tableau 5 : Evolution des malades ayant un taux d'ACE
sérique préthérapeutique inférieur ou égal
à une certaine valeur.

Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)	Nombre total de malades 50	Pas de récidive	Récidive	
			Nb	%
> 10	39	5	24	62
> 13	35	11	24	69
> 15	32	9	23	72
> 20	29	6	23	79
> 25	26	5	21	81
> 30	25	5	20	80

Tableau 6 : Evolution des malades ayant un taux d'ACE
sérique préthérapeutique supérieur à une
certaine valeur.

ACE ≤ 20 ng/ml, 18 malades sur 21, soit 86 %, ont une évolution favorable
ACE > 20 ng/ml, 23 malades sur 29, soit 79 %, récidivent

Résultats hautement significatifs ($p < 0,001$).

Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)	Nombre total de malades 32	Pas de récurrence		Récurrence
		Nb	%	
≤ 10	11	10	91	1
≤ 13	15	14	93	1
≤ 15	17	15	88	2
≤ 20	20	18	90	2
≤ 25	22	18	82	3
≤ 30	23	18	78	4

Tableau 7 : APRES CHIRURGIE CURATIVE, évolution des malades ayant un
taux d'ACE préthérapeutique inférieur ou égal à une
certaine valeur.

Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)	Nombre total de malades 32	Pas de récurrence	Récurrence	
			Nb	%
> 10	21	13	7	33
> 13	17	10	7	41
> 15	15	9	6	40
> 20	12	6	6	50
> 25	10	5	5	50
> 30	9	5	4	44

Tableau 8 : APRES CHIRURGIE CURATIVE, évolution des malades ayant
un taux d'ACE préthérapeutique supérieur à une certaine
valeur.

ACE ≤ 20 ng/ml, 18 malades sur 20, soit 90 %, ont une évolution favorable
ACE > 20 ng/ml, 6 malades sur 12, soit 50 %, récidivent

Résultats significatifs ($p < 0,05$).

b.- En cas d'évolution défavorable, durée de l'intervalle libre clinique et taux d'ACE préthérapeutique.

Parmi ces 26 malades ayant récidivé, 10 ont eu une chirurgie curative. Le délai d'apparition de la récurrence par rapport à la date de l'opération est notée ci-dessous, en fonction du taux d'ACE préthérapeutique et de la nature de la récurrence : les résultats sont trop éparpillés pour tirer une conclusion :

Délai (en mois)	Nature de la récurrence	Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)
3	Foie	76
5	Foie	473
5	Os	198
7	Os	22
8	Foie	8
9	Foie	275
10	Locale	14
12	Foie	30
12	Loco-régionale	12
17	Foie	44

16 malades ayant eu un traitement palliatif ont poursuivi leur évolution. Ils sont tous décédés ; leur durée de survie est inférieure à 15 mois.

Leur taux d'ACE préthérapeutique est très variable, d'une façon générale très élevé, comme le montrent nos chiffres ci-dessous :

Durée de survie (en mois)	Taux d'ACE préthérapeutique (ng/ml)
1	7 000
2	2 140
2	1 200
2	2 255
2	18
4	52
5	1 680
6	120
7	80
8	22 250
9	2 882
9	49
11	4 059
13	1 540
14	21
15	160

c.- Corrélation entre le degré d'extension de la tumeur d'après la classification de DUKES et le taux d'ACE sérique préthérapeutique.

Excluant 2 malades dont l'intégrité hépatique n'a pu être vérifiée au cours de l'intervention en raison de leur état précaire, les 58 autres malades se répartissent ainsi dans la classification de DUKES :

DUKES A : 9 sujets

DUKES B : 15 sujets

DUKES C : 14 sujets

DUKES D : 20 sujets

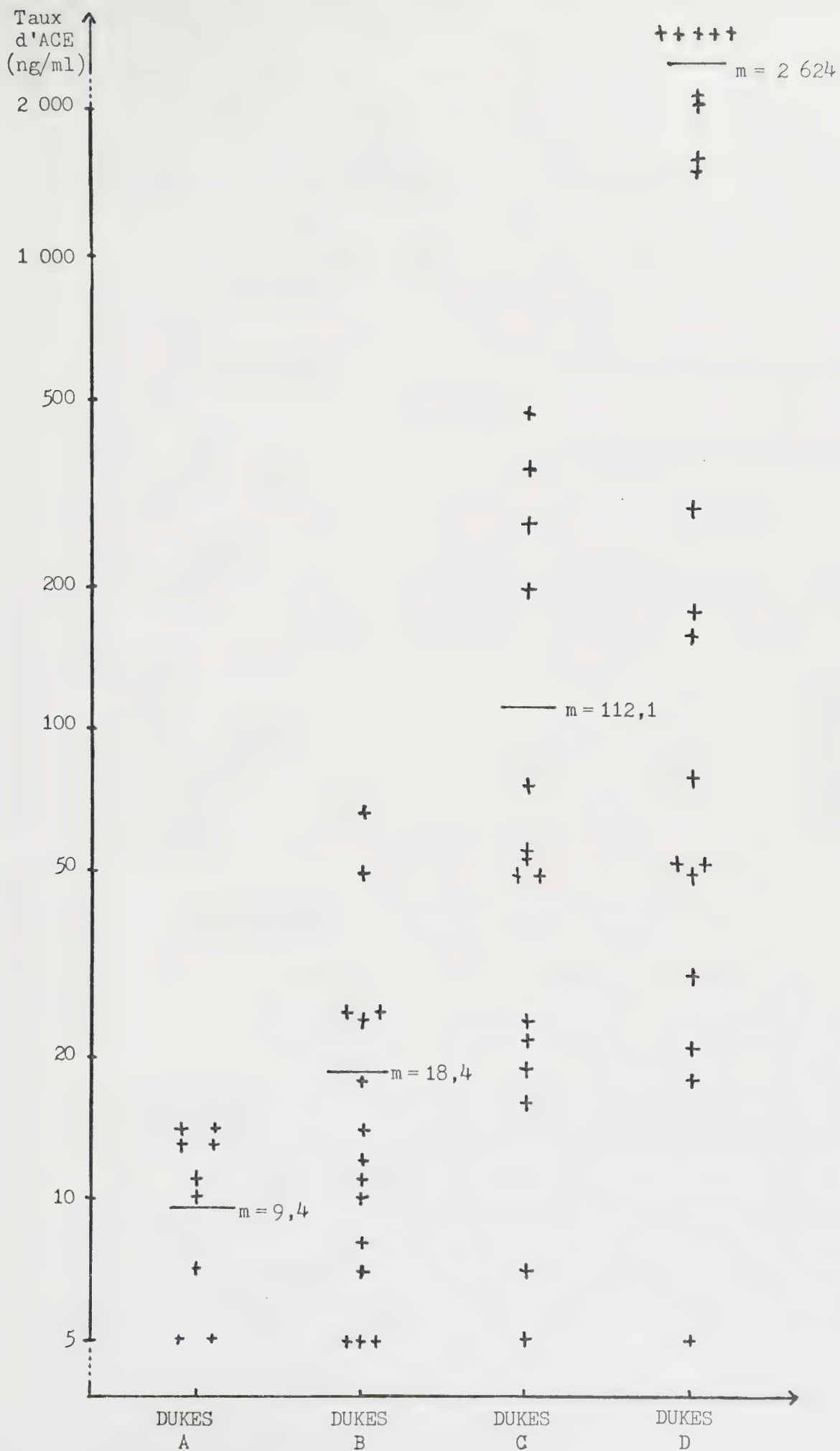


Figure 2 : Répartition des dosages d'ACE selon la classification de DUKES.

La figure (2) et le tableau (9) donnent nos résultats. Le tableau (10) résume ces données montrant que :

- 100 % des tumeurs DUKES A (9/9) ont un ACE préthérapeutique inférieur ou égal à 20 ng/ml.
- 66 % des tumeurs DUKES B (10/15) ont un ACE préthérapeutique inférieur ou égal à 20 ng/ml.
- 28 % des tumeurs DUKES C (4/14) ont un ACE préthérapeutique inférieur ou égal à 20 ng/ml.
- 5 % des tumeurs DUKES D (1/20) ont un ACE préthérapeutique inférieur ou égal à 20 ng/ml.

Nous avons étudié plus particulièrement l'évolution selon le taux d'ACE préthérapeutique, des malades ayant une tumeur DUKES B et C, car classiquement il existe une différence dans la stratégie thérapeutique. Nos résultats sont portés sur le tableau(11) que l'on peut résumer ainsi (après exclusion des malades décédés des suites opératoires) :

- en considérant la classification de DUKES :
 - + 3 malades sur 10, classés DUKES B, ont une évolution péjorative
 - + 5 malades sur 11, classés DUKES C, ont une évolution péjorative
- en considérant la classification à partir du taux d'ACE sérique préthérapeutique :
 - + 6 malades sur 8, qui ont un taux d'ACE élevé, ont une évolution péjorative
 - + 2 malades sur 9, qui ont un taux d'ACE normal, ont une évolution péjorative.

Les résultats ne sont pas significatifs dans notre petite série. Nous ne pouvons dire si le pronostic du malade est plus péjoratif

ACE pré-thérapeutique (ng/ml)	Nombre	Dukes A	Dukes B	Dukes C	Dukes D
0 - 10	12	4	6	2	0
11 - 20	12	5	4	2	1
21 - 30	8	0	3	2	3
31 - 50	5	0	1	3	1
51 - 100	7	0	1	3	3
> 100	14	0	0	2	12

Tableau 9 : Résultats des dosages d'ACE sériques préthérapeutiques et classification de DUKES.

ACE pré-thérapeutique (ng/ml)	Nb.	Dukes A		Dukes B		Dukes C		Dukes D	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
0 - 20	24	9	100	10	66,6	4	28	1	5
> 20	34	0	0	5	33,3	10	72	19	95

Tableau 10 : Résultats des dosages d'ACE sériques préthérapeutiques et classification de DUKES.

	DUKES B			DUKES C		
	Pas de récurrence	Récurrence	Décès post-opératoire	Pas de récurrence	Récurrence	Décès post-opératoire
ACE normal	4	2	3	3	0	1
ACE élevé	3	1	2	3	5	2

Tableau 11 : Résultats des dosages d'ACE sériques préthérapeutiques dans les stades B et C de DUKES et évolution clinique selon le taux d'ACE.

lorsqu'il a un taux d'ACE préthérapeutique élevé (qu'il soit DUKES B ou DUKES C), ou lorsqu'il est classé DUKES C (que l'ACE soit élevé ou non).

d.- Facteurs pouvant intervenir sur le taux d'ACE préthérapeutique sérique en dehors du génie évolutif de la maladie.

- Histologie de la tumeur

Nous avons étudié 54 dossiers où nous avons recueilli à la fois le taux d'ACE préthérapeutique, et l'histologie précise de la tumeur :

. 48 fois il s'est agi d'un adénocarcinome bien ou peu différencié. Nous n'avons pas d'observation d'adénocarcinome indifférencié.

. 6 fois il s'est agi d'une tumeur colloïde pure ou à flexion colloïde partielle.

Les résultats quant aux tumeurs colloïdes sont donnés dans le tableau (12). Le nombre de malades est trop faible pour que l'on puisse tirer des conclusions sur un comportement différent de ces tumeurs en regard de la sécrétion d'ACE.

- Localisation de la tumeur

Nous avons noté dans le tableau (13) le nombre de dosages élevés et normaux, et leur répartition en fonction de la classification de DUKES, pour chaque localisation (rectum - colon gauche - colon transverse : tiers moyen seulement, les angles ont été inclus dans les localisations coliques droite ou gauche - colon droit - plusieurs localisations). Tout stade confondu, 75 % des tumeurs du colon gauche ont un ACE élevé ; mais nous remarquons que dans cette série il y a 14 tumeurs classées DUKES D.

Classification de Dukes	Nb	ACE préop. (ng/ml)	Evolution		
			favorable	défavorable	Décès postop.
Dukes A	1	13	1		
Dukes B	1	50	1		
Dukes C	2	16 22		1	1
Dukes D	2	21 50		1 1	

Tableau 12 : Résultats des dosages de l'ACE sérique dans 6 cas de tumeurs colloïdes.

Préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire.

Classification de Dukes	Rectum		Col. g.		Col. trans.		Col. dt		Plus. local.	
	N _o	↗	N _o	↗	N _o	↗	N _o	↗	N _o	↗
A	7	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B	2	1	4	3	0	0	3	0	1	0
C	3	2	0	5	0	2	0	2	1	0
D	6	6	7	21	0	0	3	3	2	3

Tableau 13 : Localisation de la tumeur et taux d'ACE sérique préthérapeutique.

Col. g. = colon gauche ; col. dt = colon droit ; col. trans. = colon transverse

N_o = normal ; plus. local. = plusieurs localisations

↗ = élevé.

Taille de la tumeur (en cm)	Nb total	Classification de Dukes			ACE préthérapeutique	
		A	B	C	élevé	normal
< 5	11	1	6	4	6	5
5-10	21	4	8	9	15	6
> 10	3	0	2	1	1	2

Tableau 14 : Résultats des dosages d'ACE sériques préthérapeutiques en fonction de la taille de la tumeur.

ACE préthérapeutique (ng/ml)	30-50 ans 6	51-60 ans 16	61-70 ans 16	> 70 ans 22
≤ 20	2	5	7	8
> 20	4	11	9	14

Tableau 15 : Répartition des taux d'ACE sériques préthérapeutiques en fonction de l'âge.

ACE préthérapeutique (ng/ml)	Homme	Femme
≤ 20	12	10
> 20	21	17

Tableau 16 : Répartition des taux d'ACE sériques préthérapeutiques en fonction du sexe.

- Taille de la tumeur

Elle a été mesurée par l'anatomo-pathologiste. Le poids de la tumeur n'a pas pu être précisé. Nous avons regroupé les tailles en trois ensembles : inférieur à 5 centimètres, de 5 à 10 centimètres, et supérieur à 10 centimètres. Les résultats sont donnés dans le tableau (14) : il n'y a pas de corrélation sur cette série de malades.

- Age et sexe du malade

Les résultats sont donnés dans les tableaux (15) et (16). Il n'y a pas non plus de corrélation significative.

2.- ACE postopératoire précoce.

Nous avons étudié à propos de 32 malades la valeur de l'ACE postopératoire précoce, c'est-à-dire dosé moins de trois mois après l'intervention chirurgicale (le plus souvent au cours du premier mois).

Nos résultats sont portés dans le tableau (17).

Au total nous notons avec intérêt que :

- 5 fois, le taux d'ACE sérique postchirurgical s'est normalisé, 4 fois l'évolution est favorable malgré le taux élevé postopératoire. Ces 4 cas ont eu une chirurgie curative.

- 3 des 21 malades ayant un taux postchirurgical normal, n'ont eu qu'une chirurgie palliative. Dans ces 3 cas la normalisation n'a été que transitoire, et l'ACE a augmenté avant le 3ème mois postopératoire.

- inversement, 6 des 11 malades ayant un taux postchirurgical élevé, ont eu une chirurgie carcinologiquement satisfaisante, 5 d'entre eux ont récidivé.

ACE préchirurgical		Chirurgie		ACE postchirurgical		Evolution	
	Normal	↗	Curative	Palliative	Normal	↗	Récidive ou poursuite de l'évolution
21 fois dosé	8	13	8		8		2
			4	1	5		1 chir. pal.
			4	4		8	7
11 fois non dosé			6	2	8		3 (2 chir. pal.)
			2	1		3	3
Total			24	8	21	11	16

Tableau 17 : Dosage de l'ACE postopératoire précoce et évolution du malade.

Chir. cur. = chirurgie curative ; chir. pal. = chirurgie palliative

* : malade n'ayant pas de signe patent de récidive avec un temps de recul de 15 mois après chirurgie curative.

3.- Dosage de l'ACE au cours de l'évolution de la maladie.

Notre étude porte sur 37 malades ayant eu au cours de leur évolution au moins deux dosages de l'ACE sériques postopératoires. La répartition des malades selon le nombre de dosages de l'ACE est la suivante :

Nombre de dosages	Nombre de malades
2	3
3	7
4	4
5	1
6	3
7	2
8	4
9	3
10	2
11	2
13	2
14	1
15	2
17	1

Parmi ces 37 malades :

- 21 ont eu une chirurgie carcinologiquement satisfaisante.
- 14 ont eu un traitement palliatif.

- pour 2 l'état du foie n'a pas pu être précisé au cours de l'intervention. Dans un cas l'ACE postopératoire au 1er mois s'est normalisé, dans le 2ème cas l'ACE a continué à s'élever. Nous faisons donc l'hypothèse raisonnable que la chirurgie a été curative dans le 1er cas, palliative dans le 2ème cas.

Au total, nous sommes donc en présence de :

- 22 patients ayant eu une chirurgie curative
- 15 patients ayant eu une chirurgie palliative.

Nous les étudierons séparément ; bien entendu, c'est dans le 1er cas que l'ACE a tout son intérêt pronostique.

a.- en cas de chirurgie curative

Parmi les 22 malades ayant eu une chirurgie curative :

- 13 sont indemnes de récurrence clinique, avec un recul variant de 12 à 24 mois (en moyenne de 17 mois)

- 9 ont récidivé cliniquement dans un laps de temps compris entre 1 et 28 mois (en moyenne 10 mois), 4 sont décédés. La nature de la récurrence est la suivante :

- . 1 récurrence locale au 7ème mois
- . 1 récurrence locale et ganglionnaire au 12ème mois
- . 4 récurrences hépatiques au 1er, 5ème, 8ème et 17ème mois
- . 1 récurrence pulmonaire au 1er mois
- . 1 récurrence osseuse au 28ème mois

- . 1 fois, l'observation est incomplète. Il est noté un empatement du flanc gauche et une hépato-mégalie au 14ème mois. La colonoscopie avec biopsie est négative. Le bilan hépatique est normal. Le malade est perdu de vue, et on apprend son décès au 17ème mois postopératoire.

- Modification du taux de l'ACE sérique après chirurgie curative

+ 13 fois, les dosages postopératoires répétés de l'ACE sont toujours restés normaux. Parmi ces malades :

. 11 sont indemnes de récurrence. (2 avaient un ACE préthérapeutique élevé) la durée moyenne des observations est de 18 mois.

. 2 ont récidivé, leur taux d'ACE préopératoire était normal :

-- l'un porteur d'une tumeur DUKES B a subi une chirurgie curative. Il a récidivé localement au 7ème mois et il est décédé au 8ème mois. Il n'avait pas eu de chimiothérapie en raison de son âge et de son mauvais état général.

-- l'autre a été opéré d'un polype dégénéré DUKES A. Chez ce patient un autre polype a dégénéré au 10ème mois. Il a été réopéré, l'évolution est favorable 4 mois plus tard.

+ 5 fois l'ACE postchirurgical s'est normalisé puis a augmenté à nouveau. Ces 5 malades ont récidivé. La date moyenne d'apparition de signes cliniques de récurrence est de 14 mois $\frac{1}{2}$.

+ 3 fois l'ACE postchirurgical est resté constamment élevé. Deux de ces malades ont récidivé cliniquement à 1 et 5 mois. Le troisième est toujours en vie, sans signe patent de récurrence, avec un recul de 15 mois.

+ 1 fois, nous avons observé une augmentation transitoire et modérée de l'ACE. Il s'agit d'un homme de 57 ans, non tabagique ni éthylique, opéré de plusieurs localisations tumorales coliques, DUKES B. L'ACE préopératoire était à 50 ng/ml. Le patient a eu 8 dosages d'ACE postopératoire à intervalles réguliers, dont les valeurs sont les suivantes : 9 - 8 - 16 - 11 - 21 - < 5 - 0 et 11 ng/ml. Au moment du dosage subnormal, c'est-à-dire au 4ème mois postopératoire, le malade était hospitalisé pour rectorragie. Le lavement baryté et la colonoscopie étaient normaux. Le malade ne présente aucun signe de récurrence. Le temps de recul est de 15 mois.

Au total, mis à part ce dernier cas, nous notons que :

. 13 fois le taux d'ACE postopératoire est resté constamment normal. 11 de ces malades vont bien. 2 ont récidivé.

. 8 fois le taux d'ACE postopératoire a été élevé au cours de l'évolution. 7 de ces malades ont récidivé. Le 8ème est indemne de récurrence patente actuellement.

- Date de l'élévation de l'ACE par rapport à l'apparition des signes cliniques de récurrence.

5 malades ont récidivé avec des taux d'ACE postopératoires normalisés puis secondairement élevés :

. 2 fois l'ACE a été dosé en même temps que la découverte de la récurrence. Il a alors été trouvé élevé.

. 3 fois l'élévation de l'ACE a précédé l'apparition des signes cliniques de récurrence, avec une avance de 2 mois, 2 mois $\frac{1}{2}$ et 12 mois.

Nous rappelons que deux fois l'ACE ne s'est pas modifié alors qu'il existait une récurrence. Dans les deux cas, l'ACE préopératoire était normal.

- Nous décrivons 3 observations particulièrement intéressantes.

-- Mme B. Bénédicte

Cette femme de 69 ans est opérée le 8.11.1977 d'une tumeur de la jonction recto-sigmoïdienne (DUKES B). Le taux d'ACE se normalise au 1er mois postopératoire. Dès le 5ème mois, il réaugmente. La scintigraphie hépatique, le bilan biologique sanguin, le transit du grêle, la radiographie pulmonaire sont normaux ; la malade a un bon état général, l'examen clinique est strictement normal, jusqu'au 17ème mois où on assiste à une dégradation brutale de l'état général avec constitution rapide d'une hépatomégalie. L'élévation de l'ACE a donc précédé de 12 mois les premiers signes cliniques de récurrence.

-- Mr. B. Louis

C'est un homme de 56 ans opéré le 13.10.1976 d'une tumeur du haut rectum (DUKES B). Il a reçu 7 cures de polychimiothérapie (VCR, DTIC, CCNU, 5FU). Il est suivi régulièrement à la consultation et en décembre 1978, alors que les 4 dosages antérieurs d'ACE étaient normaux, on note une élévation de ce dosage (34 ng/ml). A l'interrogatoire le malade se plaint d'une douleur projetée au niveau de la fesse gauche ; l'examen clinique est normal, de même que les examens para-cliniques (radiographie pulmonaire, lavement baryté, bilan sérique hépatique). Deux dosages ultérieurs (selon la technique immuno-enzymatique, taux pathologique 5 ng/ml) sont faits à 15 jours d'intervalle et restent constamment élevés 13,2 et 12,5 ng/ml. Il est décidé alors, sur ce seul critère d'élévation de plusieurs dosages successifs d'ACE de réintervenir. Ce "new-look" a lieu le 31.1.1979, et l'exploration chirurgicale est négative. Dans les jours qui suivent, les douleurs de la fesse gauche se précisent et deviennent insupportables ; une scintigraphie osseuse faite le 16.2.1979 montre un foyer d'hyperfixation au niveau de l'aile iliaque gauche, signant donc la métastase osseuse. Le malade est irradié localement et remis sous chimiothérapie, malheureusement son évolution clinique est défavorable, parallèlement au taux d'ACE sérique, qui continue à s'élever progressivement (147 ng/ml en juin 1979, méthode MERIADEC).

-- Mme B. Odette, cf. figure 3.

Cette femme de 56 ans est opérée le 15.9.1977 d'une tumeur de la jonction recto-sigmoïdienne (DUKES C). Elle est mise sous chimiothérapie. L'ACE initialement augmenté se normalise au 2ème mois post-opératoire. Alors que l'état général est bon, l'examen clinique normal, le dosage de l'ACE du 11ème mois postopératoire est très élevé : 120 ng/ml. Ce taux est confirmé par un deuxième dosage, trois semaines plus tard. Toute une batterie d'examens est mise en route à la recherche d'une récurrence : la cartographie et le bilan sérique hépatiques sont normaux, la radiographie pulmonaire aussi ; la rectoscopie met en évidence une récurrence bourgeonnante ; la biopsie est positive. La malade est opérée le 12.10.1978 : pelvectomie postérieure justifiée par un envahissement

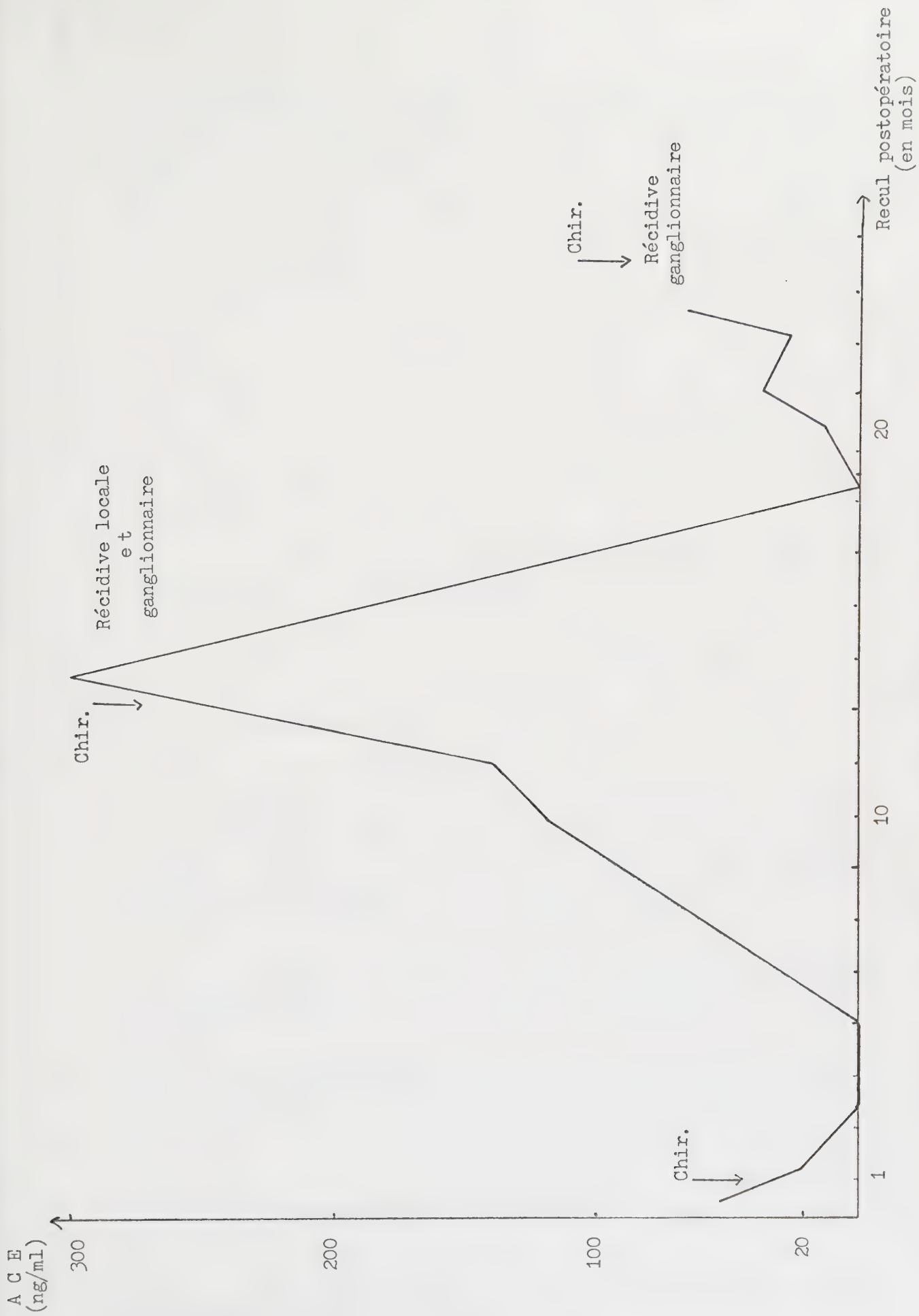


Figure 3 : Observation de Mme B. Odette.

des organes génitaux, les ganglions sont envahis, le foie apparaît intact. Cette chirurgie palliative est suivie d'une cobaltothérapie. On assiste alors à une deuxième normalisation de l'ACE un mois après cette dernière opération. L'amélioration biologique est transitoire ; en effet 6 mois après, le taux d'ACE augmente à nouveau, tandis que l'examen physique reste toujours normal. Une troisième intervention est faite en septembre 1979, et met en évidence une récurrence ganglionnaire.

- Taux d'ACE et nature de la récurrence.

9 malades ont récidivé après chirurgie curative ; l'un a récidivé deux fois :

. 2 fois la courbe d'ACE n'a jamais atteint le seuil pathologique. Il s'agit de deux récurrences locales.

. 6 fois l'élévation de l'ACE a été très rapide. Cela correspond à :

+ une récurrence hépatique : 3 fois

+ une récurrence locale : 1 fois

+ une récurrence pulmonaire puis osseuse et cérébrale : 1 fois.

Dans ce dernier cas, l'ACE a été dosé 3 fois dans le liquide céphalo-rachidien, et trouvé à des taux très pathologiques : 135, 305 et 535 ng/ml. Le taux normal de l'ACE dans le LCR étant nul (4).

. 2 fois l'élévation de l'ACE a été progressive, il s'agit d'une récurrence osseuse, et d'une récurrence ganglionnaire.

Notre série est trop petite pour dégager une corrélation entre la nature de la récurrence, et le taux d'ACE et sa vitesse d'augmentation.

b.- En cas de traitement palliatif

14 malades ayant eu un traitement palliatif ont été suivis régulièrement par des dosages d'ACE sériques .

- 13 sont décédés avec une survie moyenne de 13 mois (5 à 33 mois)

. tous ont eu à un moment de leur évolution un taux d'ACE élevé.

. 2 fois l'ACE postopératoire précoce s'est normalisé malgré la persistance de tissu cancéreux.

. à l'inverse 4 fois les signes cliniques de récurrence sont apparus tardivement au cours de l'évolution alors que l'ACE persistait élevé depuis l'opération.

- 1 est toujours en vie. Il s'agit d'un homme opéré à l'âge de 80 ans d'une tumeur recto-sigmoïdienne. La tranche de section était envahie. Il n'a pas eu d'ACE préopératoire ; 15 jours après l'intervention ce dosage est égal à 9 ng/ml, mais au 21ème jour postopératoire il est élevé à 26 ng/ml. Le malade est parti en hospitalisation à domicile avec une chimiothérapie , type 5-Fluoro-uracile per os. Il est toujours en vie avec une durée de survie de 22 mois depuis l'opération (nouvelles données par la mairie).

Nous décrivons une observation montrant bien les modifications de taux d'ACE sérique au cours de l'évolution du malade sous chimiothérapie. Cf. figure 4.

Monsieur T. Georges, 59 ans, est opéré le 25.7.1979 d'une tumeur de l'angle gauche. Les chirurgiens découvrent des nodules métastatiques disséminés dans les deux lobes du foie. Une polychimiothérapie de nécessité est mise en route dès le premier mois postopératoire de type "FALKSON" (VCR - DTIC - CCNU - 5 FU). L'état général du malade est très bon, l'examen physique normal ; l'ACE sérique très élevé (2 323 ng/ml) lors du premier dosage pratiqué au 2ème mois postopératoire, augmente régulièrement jusqu'au 6ème mois après l'intervention. La chimiothérapie est alors modifiée (perfusion de 5 FU). On observe une chute du taux de l'ACE le mois suivant. Par la suite et jusqu'au 12ème mois après la chirurgie on assiste à une élévation très importante du taux d'ACE sérique. A cette époque, apparaissent des troubles digestifs et une altération de l'état général. La chimiothérapie est changée une deuxième fois (Mitomycine, 5 FU). La progression de l'ACE est ralentie le premier mois, puis reprend sa croissance rapide. Le malade décède au 16ème mois postopératoire.

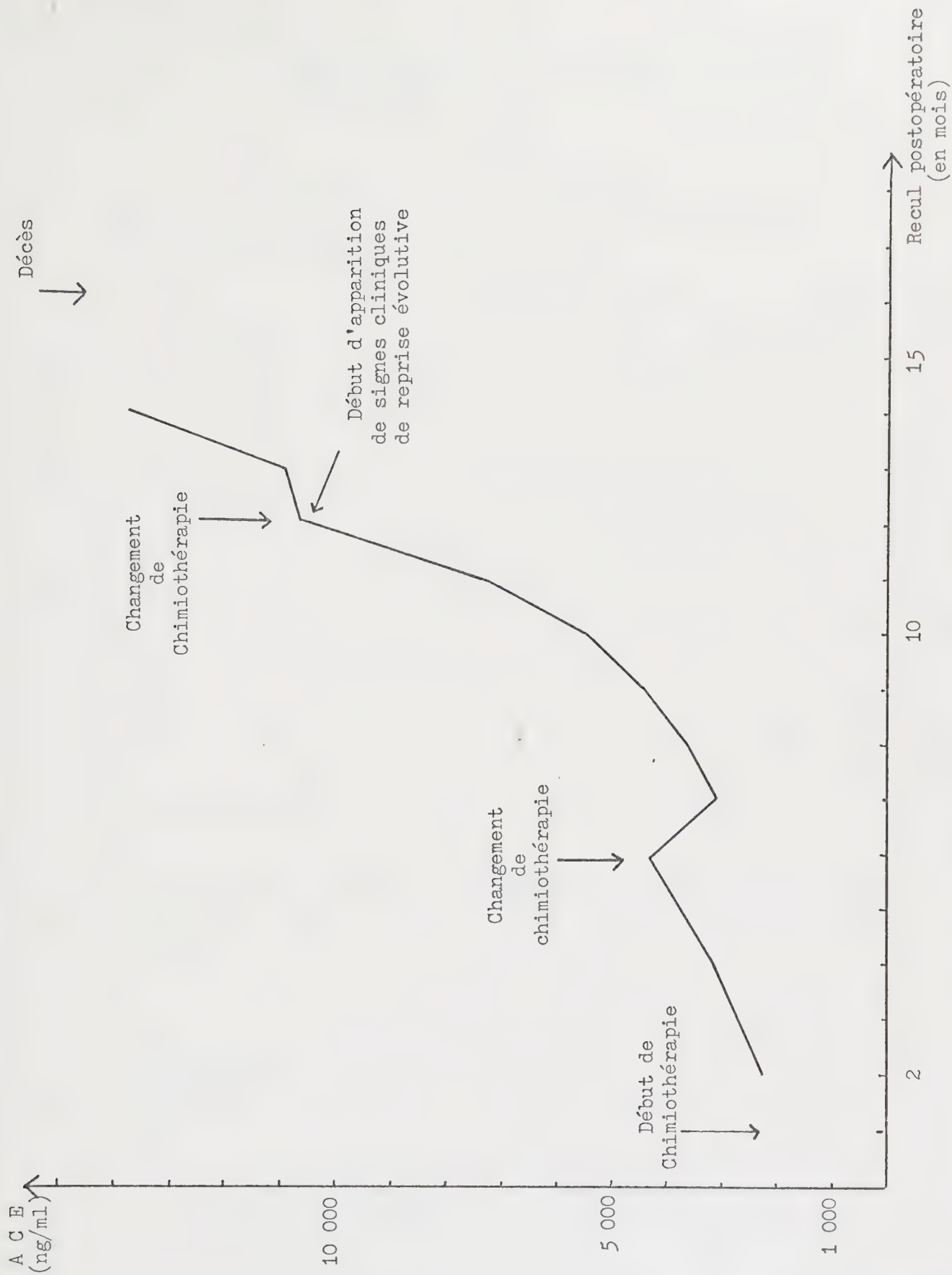


Figure 4 : Observation de Mr. T. Georges.

c.- Taux sérique de l'ACE et les autres moyens de surveillance.

Il s'agit essentiellement des moyens de dépistage de métastases hépatiques avec les dosages sériques enzymatiques et la scintigraphie hépatiques.

- des dosages d'ACE sérique, et des bilans biologiques hépatiques (bilirubine et/ou phosphatase alcaline et/ou transaminases et/ou gamma-glutamyl-transferrase) ont été faits chez 22 malades porteurs d'une métastase hépatique prouvée. Les résultats sont les suivants, au moment de la découverte de la récurrence :

- . 20 fois sur 22 l'ACE sérique est élevé
- . 8 fois sur 10 les Gamma GT sont augmentés
- . 9 fois sur 17 les phosphatases alcalines sont modifiées
- . 22 fois sur 22 la bilirubine reste normale
- . 19 fois sur 19 les transaminases ne bougent pas.

Parmi les dosages biologiques (autres que l'ACE) seules les gamma GT semblent être fiables pour le diagnostic.

- 7 malades porteurs de métastases hépatiques ont eu une scintigraphie (colloïdes marquées au Tc^{99M}). 5 fois sur 7 la scintigraphie est anormale, 7 fois sur 7 l'ACE est élevé.

B.- DISCUSSION

1.- Valeur pronostique de l'ACE préthérapeutique

Au moment du diagnostic il est important d'estimer au mieux l'état instantané de la maladie. Cette donnée interviendra dans une certaine mesure lors du traitement où le geste chirurgical pourra

être curatif, geste auquel on s'efforcera plus particulièrement lorsque le pronostic initial est bon, ou palliatif, geste auquel on se résoudra plus facilement si le pronostic est d'emblée mauvais.

Dans notre travail, nous avons voulu savoir si le dosage de l'ACE préthérapeutique possède une valeur pronostique. Nous avons donc étudié la corrélation entre le taux d'ACE préthérapeutique et l'évolution du malade et nous avons trouvé que :

- 86 % des sujets ayant un taux d'ACE préthérapeutique inférieur ou égal à 20 ng/ml ont une évolution favorable.

- 79 % des sujets ayant un taux d'ACE préthérapeutique supérieur à 20 ng/ml ont une évolution défavorable.

- 88,5 % des sujets qui récidivent avaient un taux d'ACE préthérapeutique supérieur à 20 ng/ml.

Les résultats recueillis dans la littérature sont notés dans les tableaux (18 et 19). Ils montrent tous qu'il existe une corrélation entre le taux d'ACE préthérapeutique et l'évolution du malade. Les variations des pourcentages obtenus par les différentes équipes peuvent s'expliquer en partie par le taux du seuil pathologique fixé plus ou moins haut, par la nature du geste chirurgical, palliatif ou curatif, et par le recul d'observation plus ou moins long.

Certains auteurs, EVANS et coll. (18), pensent qu'il s'agit seulement d'une bonne corrélation entre le degré d'extension de la tumeur et le taux de l'ACE préthérapeutique. Nous avons constaté en effet que :

- 0 % des tumeurs DUKES A ont un ACE préthérapeutique élevé.
- 33 % des tumeurs DUKES B ont un ACE préthérapeutique élevé.
- 72 % des tumeurs DUKES C ont un ACE préthérapeutique élevé.
- 95 % des tumeurs DUKES D ont un ACE préthérapeutique élevé.

Auteurs	A C E normal		A C E élevé	
	Nb de récidence	%	Nb de récidence	%
CHU (23)	6/48	13	11/28	39
HERRERA (32)	4/19	21	19/27	70
ZAMCHECK (79)	3/19	16	12/21	57

Tableau 18 : Taux d'ACE sérique préthérapeutique et évolution du malade.

Auteurs	Récidence		Absence de récidence	
	Nb de fois où l'ACE est ↗	%	Nb de fois où l'ACE est normal	%
HERRERA (32)	19/23	83	15/23	65
ZAMCHECK (79)	12/15	80	16/25	64

Tableau 19 : Fréquence d'ACE élevé préthérapeutique selon l'évolution du malade.

Auteurs	Dukes A		Dukes B		Dukes C		Dukes D	
	Nb d'ACE ↗	%	Nb d'ACE ↗	%	Nb d'ACE ↗	%	Nb d'ACE ↗	%
DYHES ¹		40		65		75		
FUKES (20)		45		54		71		89
MACH (31)		58		68		71		81
MARTIN E.W. (54)		20		58		68		100
SEGOL (71)	2/4		10/15	33	7/8	87	5/7	72
ZAMCHECK (79)	1/15	8	4/11	37	18/21	86		
MIGUEL ²	6/17 = 65 %					53		91

Tableau 20 : Taux d'ACE préthérapeutique et classification de DUKES.

1 : DYHES d'après ZAMCHECK (74) 2 : MIGUEL d'après HERRERA (32)

Les résultats recueillis dans la littérature sont résumés dans le tableau (20).

HOLYOKE et coll. (33) ont étudié le taux d'ACE préopératoire et le degré d'extension de la tumeur, selon la classification T.N.M. Ils montrent que le degré d'invasion pariétale tumorale a une corrélation avec le taux d'ACE plus importante que la présence ou non de ganglions envahis. (Cf. tableau 21).

ZAMCHECK et coll. (79) se servent de la classification de BRODERS. Celle-ci comporte 4 grades de malignité (de I à IV) en relation avec le nombre de cellules indifférenciées contenues dans la tumeur et dont la lecture sur coupe est assez facile. Leurs résultats donnés dans le tableau (22) montrent que plus il existe un grand nombre de cellules indifférenciées dans la tumeur (grade élevé), plus le pourcentage de dosages élevés d'ACE préthérapeutique est grand.

Afin de préciser la valeur pronostique de l'ACE, EVANS et coll. (18) comparent l'évolution du malade selon la classification de DUKES et selon le taux d'ACE préthérapeutique. Leurs résultats sont dans le tableau (23). Ces auteurs concluent que l'ACE préchirurgical n'a pas plus de valeur pronostique qu'une évaluation soigneuse du DUKES. Il faut noter qu'ils opposent les DUKES C aux DUKES A et B réunis, et que leur pourcentage de récurrence avec un ACE préthérapeutique élevé est particulièrement bas comparé aux autres auteurs. (Cf. tableau 18).

HERRERA et coll. (32) estiment, d'après leurs résultats notés dans le tableau (24) que l'ACE donne une meilleure appréciation du pronostic.

De toutes façons le dosage de l'ACE a l'avantage d'être un examen facile et de donner un résultat avant l'intervention.

Il est intéressant de noter que d'autres facteurs ont une influence sur le taux d'ACE préthérapeutique.

Classification T N M			Nombre	ACE ↗	% d'ACE ↗
T	N	M			
1	0	0	2	0	0
2	0	0	11	4	36 60 % N _o
3	0	0	17	9	53
4	0	0	21	17	81
1	1	0	1	0	0
2	1	0	3	0	0 61 % N+
3	1	0	7	5	71
4	1	0	12	9	75
T ₁ + T ₂ N _o ou N ₁ M _o			17	4	23,5 %
T ₃ + T ₄ N _o ou N ₁ M _o			57	40	70 %

Tableau 21 : Résultats des dosages de l'ACE sérique préthérapeutique et classification T.N.M. d'après HOLYOKE (33).

Classification de Broders	Nombre	ACE ↗	% d'ACE ↗
I	8	6	0
II	30	16	53
III	5	4	80
IV	2	2	100

Tableau 22 : Classification de BRODERS et dosage sérique de l'ACE préthérapeutique, d'après ZAMCHECK (79).

Classification	Récidive à 3 ans	
	Nombre	%
DUKES A + B C	6/46	13
	19/48	40
ACE ≤ 2,5 ng/ml > 2,5 ng/ml	6/48	40
	11/28	39

Tableau 23 : Evolution des malades selon la classification de DUKES et selon le taux d'ACE préthérapeutique. Résultats de EVANS (18).

Classification	Récidive	
	Nombre	%
DUKES A + B C D	3/17	18
	11/17	65
	9/12	75
ACE normal élevé	4/20	20
	19/26	73

Tableau 24 : Evolution des malades selon la classification de DUKES et selon le taux d'ACE préthérapeutique. Résultats de HERRERA (32).

a.- Histologie de la tumeur

Des auteurs MAYER et coll. (59), ZAMCHECK et coll. (79) ont montré que les tumeurs bien différenciées sécrètent plus d'ACE que les tumeurs indifférenciées et anaplasiques. Cela n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs (EVANS et coll. (18)). On pourrait s'étonner que les tumeurs bien différenciées qui ont le meilleur pronostic sont celles à l'ACE plus élevé.

Il est intéressant de noter avec FELDMAN et coll. (19) que ce sont les tumeurs dérivées de l'endoderme qui ont le plus souvent (82 %) un ACE élevé au cours de leur évolution. Il rapporte 6 cas de tumeurs carcinoïdes du grêle (dérivant de l'ectoderme) avec métastases hépatiques, 2 seulement ont un ACE élevé.

b.- Localisation de la tumeur

Tous les auteurs, MARTIN E.W. (53), SEGOL (71), ZAMCHECK (80) s'accordent à reconnaître, sans explication précise, que ce sont les tumeurs du sigmoïde qui ont un ACE le plus fréquemment élevé. Les pourcentages suivants sont notés par ZAMCHECK :

- cancer du sigmoïde

- . 72 % d'élévation d'ACE pour les tumeurs classées DUKES A B C D.
- . 68 % d'élévation d'ACE pour les tumeurs classées DUKES A B C.

- cancer du rectum

- . 35 % d'élévation d'ACE pour les tumeurs classées DUKES A B C.
- . 90 % d'élévation d'ACE pour les tumeurs classées DUKES D.

- cancer du caecum

- . 36 % d'élévation d'ACE pour les tumeurs classées DUKES A B C D.
- . 28 % d'élévation d'ACE pour les tumeurs classées DUKES A B C.

SEGOL rapporte l'observation d'un malade opéré d'un cancer du colon droit avec ACE préthérapeutique normal ; il a une chirurgie curative. Quelques années plus tard il développe un cancer du colon gauche, l'ACE préopératoire est élevé cette fois-ci.

c.- Taille de la tumeur - Age et sexe du malade

Nous n'avons pas trouvé de corrélation. Sur de plus grandes séries MACH et coll. (50), MOORE et coll. (65) font la même remarque.

En conclusion de ce paragraphe, nous pouvons dire que, les antécédents du malade étant estimés (tabagisme, éthylisme, pathologie bénigne) le dosage de l'ACE, examen simple (10 cc sur tube sec, malade non nécessairement à jeun), a une place importante à tenir parmi les facteurs de pronostic des tumeurs rectocoliques. Toutes ces données sont bien sûr statistiques et chaque cas individuel est à discuter. S'il paraît difficile de refuser un geste chirurgical à un patient parce qu'il a un taux d'ACE sérique préthérapeutique très haut, alors que l'état général est bon, et que les différents examens n'ont pas montré d'extension non curative de la maladie, on peut en revanche discuter de la légitimité d'une chirurgie large chez un malade à l'état général précaire lorsque le taux d'ACE est élevé.

2.- Valeur de l'ACE postopératoire précoce

De nombreux auteurs ont étudié l'incidence du taux d'ACE postopératoire précoce sur le pronostic du malade.

MACH et coll. (50), à propos de 64 malades, ont déterminé les variations du taux d'ACE, 2 à 4 semaines après résection de la tumeur.

Leurs résultats sont les suivants :

- 45 malades ont eu une chirurgie curative,

- . pour 40 patients, le taux d'ACE sérique est resté bas ou s'est normalisé.

- . les 5 malades, dont le taux ne s'est jamais abaissé au-dessous du seuil pathologique ont tous récidivé.

- 19 malades ont eu une chirurgie palliative, leur taux d'ACE sérique s'est peu modifié après l'intervention.

MIGUEL et coll. d'après HERRERA (32) ont dosé l'ACE sérique au 4ème, 15ème, 30ème et 90ème jour postopératoire. Dans la majorité des cas, le taux d'ACE sérique est normalisé à la 12ème semaine, en cas de chirurgie curative. Ce délai est variable selon les auteurs. LAURENCE (42) pense que le taux se normalise 2 à 6 jours après résection complète de la tumeur. MACH et coll. (50) estiment que l'ACE peut rester en circulation à un taux élevé deux à trois semaines après la résection tumorale et que parfois la normalisation du taux sérique d'ACE n'est obtenue qu'entre la 4ème et la 6ème semaine. CHU note une élévation transitoire de l'ACE après la résection. Pour SEGOL (71) les dosages faits au 3ème mois postopératoire semblent les meilleurs comme valeur pronostique. Les études de HOLYOKE et coll. (33) vont dans le même sens. Ces auteurs ont étudié les variations du taux d'ACE sérique au 4ème, 14ème, 30ème, 60ème et 90ème jour postopératoire, d'une part après chirurgie palliative, d'autre part, après chirurgie curative, en séparant ceux qui ont récidivé des autres :

- en cas de chirurgie palliative, les taux restent fortement élevés.

- en cas de chirurgie curative, il n'y a pratiquement pas de différence entre les malades qui récidivent et les autres jusqu'au 30ème jour. A partir du 60ème jour et surtout du 90ème jour, les courbes d'ACE sérique de ces deux populations se séparent nettement : les taux restent bas pour les malades indemnes de récidive, les taux s'élèvent fortement pour les patients qui évoluent défavorablement.

EVANS et coll. (18) font remarquer que la courbe de décroissance de l'ACE sérique n'a pas d'importance vis-à-vis du pronostic de la maladie. Pour eux l'important est la normalisation de l'ACE sérique postchirurgical qui seule, permet de parler de chirurgie curative. MACH et coll. (50) apportent quelques nuances ; pour les tumeurs produisant peu d'ACE, la résection partielle peut faire chuter le taux d'ACE à un taux normal, malgré la présence de tissu cancéreux laissé en place.

En conclusion, le dosage de l'ACE sérique, 2 à 12 semaines après l'intervention précise le caractère "carcinologiquement complet" du traitement qui jusque-là n'était défini que macroscopiquement. Ce dosage est donc un des facteurs pronostiques des tumeurs digestives recto-coliques.

3.- Valeur de surveillance de l'ACE postopératoire.

Nous envisagerons ce chapitre en trois parties :

- essentiellement l'intérêt du dosage de l'ACE après chirurgie curative.
- intérêt du dosage de l'ACE après chirurgie palliative.
- corrélation entre l'ACE et les autres moyens de surveillance.

a.- Intérêt du dosage de l'ACE après chirurgie curative.

La surveillance postopératoire a été une des premières applications cliniques du dosage de l'ACE. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'en cas de récurrence le taux d'ACE est le plus souvent élevé. Nous avons résumé leurs résultats dans le tableau (25).

Auteurs	A C E $\nearrow$ en cas d'évolution défavorable	A C E $\nearrow$ en cas d'évolution favorable
HOLYOKE (33) 1975	47/52 = 90 %	2/47 = 4 %
HERRERA (32) 1976	21/23 = 91 %	6/23 = 26 %
ZAMCHECK (81) 1977	8/12	
SEGOL (71) 1978	5/ 5	
MACH (51) 1978	17/19 = 89 %	12/47 = 25 %
RATCIFFE (68) 1979	36/37 = 97 %	3/111 = 3 %

Tableau 25 : Résultats des dosages de l'ACE au cours
de l'évolution de tumeurs rectocoliques.

Les auteurs insistent sur le fait que cette élévation précède le plus souvent l'apparition des signes cliniques patents de récédive, comme l'indique le tableau (26).

Ces résultats appellent deux remarques :

- Le taux d'ACE reste parfois normal en cas de récédive. Dans ces cas-là le dosage préopératoire est en général normal.

- Le taux d'ACE peut s'élever alors que le malade est indemne de récédive. Cela ne restreint pas la valeur diagnostique de dépistage de récédive, les auteurs faisant remarquer que :

. le plus souvent cette élévation est faible

. d'autres facteurs peuvent influencer sur cette élévation : le tabac, et l'alcool en particulier.

. l'augmentation est parfois seulement transitoire

ZAMCHECK (82) cite le cas de 24 élévations postopératoires du taux sérique de l'ACE : 10 fois le taux s'est normalisé spontanément, 1 seul malade a récédivé, 14 fois le taux a continué à s'élever, 11 malades ont récédivé.

L'application pratique de ces constatations est la suivante : pour parler d'une possible progression de la maladie, il faut au moins deux dosages élevés successifs, à 15 jours d'intervalle ; certains, HOLYOKE (12), précisent que le deuxième dosage doit être supérieur au premier, d'autres exigent dosages élevés, MACH (51), VIENNY (d'après ZAMCHECK 81). De toute façon il faut tenir compte de l'état hépatique du malade et être très prudent pour interpréter un taux modérément élevé chez un cirrhotique.

En tenant compte de ces restrictions dans l'interprétation des résultats, l'élévation du taux d'ACE peut être considéré comme un témoin de la récédive. Il est logique alors de proposer une nouvelle intervention chirurgicale, ce que les anglo-saxons appellent un "new-look". Cela est justifié si d'une part, l'intervention pourra être curative, et

Auteurs	Date de l' $\uparrow$ de l'ACE / signes cliniques			Pas d' $\uparrow$ de l'ACE
	Avant	En même temps	Après	
HERRERA (32) 1976	20 $\approx$ 3 mois		1	2
ZAMCHECK (81) 1977	4 3 à 16 mois $\approx$ 7 mois		1	4
SEGOL (71) 1978	4 > 3 mois		1	
MACH (51) 1978	17 2 à 26 mois $\approx$ 7 mois			2
STAAB (73) 1979	52 1 à 12 mois			4

Tableau 26 : Date de l'élévation de l'ACE par rapport à
l'apparition des signes cliniques.

si d'autre part, la durée et la qualité de survie du malade seront améliorées.

L'idée du "new-look" est très ancienne. Elle date de 1951 avec WANGENSTEEN qui a été gêné par l'imprécision des critères de récurrence et par la morbidité opératoire de cette époque. Tenant compte de l'élévation de l'ACE, avec ou sans signe patent de récurrence, de nombreux auteurs sont intervenus. Leurs résultats sont résumés dans le tableau(27). Leurs travaux ont montré que l'on pouvait mieux cerner l'indication de "new-look" :

- d'une part, en augmentant la fréquence des dosages postopératoires de façon à détecter le plus tôt possible une élévation de l'ACE, et à réintervenir éventuellement très tôt. L'étude de MARTIN E.W. (45) réunie dans le tableau (28) est démonstrative.

- d'autre part, en étudiant la courbe d'élévation de l'ACE, RATCIPPE (68) montre que :

- . en cas d'augmentation lente de l'ACE ("flat slope"), il y a : 72 % de survie à 1 an, 67 % à 2 ans et 41 % à 3 ans.

- . en cas d'augmentation rapide de l'ACE ("steep slope") il y a : 46 % de survie à 1 an, 7,5 % à 2 ans, 0 % à 3 ans.

STAAB (73) étudie ce facteur avec la nature de l'acte chirurgical qui peut être réalisé au cours de ce "new-look". Ses résultats sont les suivants :

- 12 fois, l'ACE augmente lentement. Il est pratiqué :

- . 8 fois une chirurgie à nouveau curative (= 66,6 %)

- . 4 fois une chirurgie palliative (= 33,3 %)

- 25 fois l'ACE augmente rapidement. Il est pratiqué :

- . 11 fois une chirurgie à nouveau curative (= 44 %)

- . 14 fois une chirurgie palliative (= 56 %).

Auteurs	Nb de "new-look"	Nb de récidive	Chir. Pal.	Chir. Cur.	Nombre d' exploration négative
MARTIN E.W. (54) 1977	22	21	6	15	1
EVANS (18) 1978	14	11	10	1	3
CHU (11) 1979	14	11	10	1	3
STAAB (73) 1979	41	41	22	19	0

Tableau 27 : Résultats des "new-looks" décédés sur l'élévation du dosage de l'ACE postopératoire, avec ou sans signe clinique de récidive.

Chir. Pal. = chirurgie palliative

Chir. Cur. = chirurgie curative

	Nb de "new-look"	Nb de récidive	Récidive localisée	Récidive à distance	Nombre d' exploration négative
A	22	19 = 86 %	6 = 27 %	13 = 59 %	3 = 14 %
B	22	21 = 96 %	15 = 68 %	6 = 27 %	1 = 5 %

Tableau 28 : Influence du délai entre la première élévation des taux de l'ACE et la réintervention.
D'après MARTIN E.W. (55)

A : Période de 1972 à 1975 où le délai entre la première élévation de l'ACE et la réintervention est de 7 mois en moyenne.

B : Période de 1976 à 1977 où ce délai est de 1,4 mois en moyenne.

Les résultats à long terme du "new-look" ne sont pas nets et prêtent à discussion. Certains comme MARTIN E.W. (54) estiment qu'il permet en cas de chirurgie curative, une survie plus longue. D'autres comme MOERTEL (62) pensent que la durée de vie n'est pas modifiée de façon importante par une nouvelle intervention. STAAB (73) est d'accord lorsque le taux d'ACE augmente rapidement. Il rapporte les résultats suivants :

- 18 malades sont réopérés et ont une chirurgie palliative : 16 décèdent avec une moyenne de survie de 10 mois, 2 survivent avec un recul de 24 mois.

- 17 malades refusent le "new-look" et ont une chimiothérapie : 14 décèdent avec une moyenne de survie de 16 mois, 5 survivent avec un recul de 11,6 mois.

En conclusion, le dosage de l'ACE postopératoire peut dans une certaine mesure influencer le mode de traitement d'une récidive ; il apparaît raisonnable en cas d'élévation importante et rapide de l'ACE de proposer plutôt une chimiothérapie qu'un geste chirurgical lourd.

b.- Intérêt du dosage de l'ACE après chirurgie palliative

Nous avons montré à propos d'un de nos malades, le rôle possible de l'ACE comme témoin de l'efficacité de la chimiothérapie. C'est ce rôle que mettent en évidence de nombreux auteurs, par exemple MAYER et coll. (59) et HOLYOKE et coll. (33).

Les premiers auteurs étudient l'évolution de 30 tumeurs avancées traitées médicalement :

- pour 4, il existe une amélioration clinique, et le taux d'ACE diminue sans se normaliser.

- pour 7, l'état reste inchangé, le taux d'ACE diminue un peu, puis s'élève à nouveau.

- pour 19, l'état s'aggrave, le taux d'ACE s'élève constamment.

Les résultats de la deuxième équipe citée sont semblables.

Pour ZAMCHECK (81) le rôle de l'ACE peut se résumer ainsi :

- index mesurable de tissu cancéreux restant. Il n'y a pas de guérison si l'ACE reste élevé.
- témoin de l'efficacité du traitement. La persistance de l'élévation de l'ACE sous chimiothérapie signe son inefficacité et doit conduire à modifier le traitement.

c.- Corrélation entre le dosage de l'ACE et les autres moyens de surveillance.

Notre travail n'a porté que sur le bilan sérique hépatique (bilirubine - transaminases - phosphatase alcaline - gamma glutamyl-transférase) qui peut être fait fréquemment et facilement au cours de la surveillance postopératoire. Nos résultats montrent l'intérêt limité de ces examens. Ils sont en accord avec ceux de la littérature. HERRERA et coll. (32) étudient la valeur des phosphatases alcalines et des transaminases chez 66 malades ayant eu une chirurgie curative. Il en ressort que ces enzymes ne sont augmentés que 7 fois sur 23 en cas de récurrence (et dans ces 7 cas le taux d'ACE est augmenté aussi) ; en revanche, 18 fois sur 23 cas d'évolution favorable, ces enzymes se sont élevés de façon plus ou moins transitoire. Les gamma GT ont été étudiés en particulier par COOPER et coll. (12). Ils notent que sur 94 métastases hépatiques certaines, 90 fois l'ACE a été trouvé élevé avant l'augmentation des gamma GT.

En conclusion, pris isolément, ces dosages ont peu de valeur, en tout cas pas pour le dépistage précoce des métastases hépatiques.

Dans ce cadre la scintigraphie est souvent demandée. Mac CARTNEY et coll. (9) publient les résultats du dosage de l'ACE et de la scintigraphie hépatique à propos de 17 métastases de cet organe. Ses résultats sont les suivants :

	ACE normal	ACE élevé
Scintigraphie normale	0	2
Scintigraphie anormale	2	13

On note surtout que, couplés, ces examens ont dépisté la totalité des métastases hépatiques.

Quant aux autres examens : artériographie et échographie hépatiques, scintigraphies osseuse, cérébrale, EEG... ils ne sont demandés, en général, qu'en cas de suspicion de métastase et ont donc un rôle différent de celui de l'ACE.

En conclusion on note que chaque examen a ses limites et qu'il prend de la valeur considéré au milieu des autres paramètres cliniques et paracliniques.

CHAPITRE IV

LES TUMEURS NON RECTOCOLIQUES

Nous avons rassemblé 46 observations de malades hospitalisés dans le service du Professeur GUILLEMIN à l'Hôtel-Dieu, porteurs d'une tumeur maligne digestive non rectocolique, et ayant dans leur examen biologique au moins un dosage d'ACE.

La répartition du siège de la tumeur est la suivante :

- 19 tumeurs de l'estomac
- 5 tumeurs de l'oesophage
- 8 tumeurs du pancréas exocrine
- 5 tumeurs des voies biliaires
- 4 tumeurs hépatiques primitives
- 1 tumeur du grêle
- 4 tumeurs du canal anal.

Nous étudions séparément chaque tumeur. Nous notons que dans chaque groupe nous n'avons qu'un petit nombre d'observations, ne permettant pas de dégager des conclusions. Nous réunissons dans le même chapitre nos résultats et ceux de la littérature.

A.- TUMEURS DE L'ESTOMAC

1.- Résultats personnels

Nous présentons 19 cas : 14 hommes et 5 femmes, âgés de 50 à 84 ans (moyenne d'âge 69 ans). Nous étudions d'une part la valeur pronostique du dosage de l'ACE préthérapeutique, et d'autre part la valeur du dosage de l'ACE en cas de récurrence.

a.- Valeur pronostique du dosage de l'ACE préopératoire

12 patients ont eu un dosage de l'ACE préopératoire. Nous étudions ce taux par rapport à différents paramètres : extension de la tumeur, évolution de la maladie, taille, histologie, localisation de la tumeur, âge et sexe du malade. Nos résultats sont rassemblés dans les tableaux (29-30-31-32-33-34). Nous notons que :

- une seule fois ($1/12 = 8 \%$) le taux préopératoire est pathologique, de plus ce taux est faiblement élevé (23 ng/ml) et est trouvé chez un gros fumeur. Cependant, si, comme pour certains auteurs employant la même méthode de dosage, le taux pathologique est fixé à 10 ng/ml, 3 dosages sur 12 ($= 25 \%$) sont élevés. Nous remarquons qu'aucun de ces malades n'ont de métastases à distance, 5 fois seulement les ganglions sont envahis.

- Dans notre série, la pénétration plus ou moins grande de la paroi par le tissu cancéreux (avec atteinte de la muqueuse, de la musculuse ou de la séreuse), la présence ou non de ganglions envahis, ne sont pas des facteurs influant sur le taux d'ACE préopératoire. En particulier, notre seul taux pathologique correspond à une tumeur limitée à la paroi sans atteinte de la séreuse.

Tumeur gastrique

A C E pré-opératoire (ng/ml)	CHIRURGIE		Indemne de Récidive	Recul/ Opération (en mois)	Récidive ou Poursuite de l'évolution	Intervalle libre clinique/opération	Durée de l' observation	Décès post- opératoire
	curative	palliative						
0	+		+	12				
0	+		+	19				
0	+		+	17				
< 5		+			+	0	2 (décès)	
7	+		+	9				
13	+		+	14				
15	+		+	21				
0	+				+	12	13	
6		+			+	8	9	
0	+							Cachexie 2 ^e mois
7		+						Embolie pulmonaire 2 ^e mois
23	+							Accident vasculaire cérébral 2 ^e jour

ACE pré- opératoire (ng/ml)	Pénétration de la paroi			Ganglions		Métastase		Indemne de récidive	Récidive	Décès post- opératoire
	muqueuse	muscleuse	séreuse	N _o	N ₊	M _o	M ₊			
7	+			+						
0	+	+		+		+		+		
0	+	+		+		+		+		
23	+	+		+		+				+
7	+	+	+	+		+				+
0	+	+	+		+	+				+
0	+	+	+		+	+		+		
0	+	+	+		+	+			+	
12	+	+	+		+	+			+	
13	+	+	+		+	+		+		

Tableau 30 : Taux d'ACE préopératoire et degré d'extension de la tumeur. - Tumeur gastrique -

N.B. : Il manque 2 observations où le dossier anatomopathologique est incomplet.

ACE pré- opératoire (ng/ml)	Adénocarcinome			Métaplasie	Colloïde
	Bien différencié	Peu différencié	Indifférencié		
6	+				
12	+				
0		+			
0		+			
0		+			
7		+			
7		+			
0				+	
13				+	
23					+
< 5					+

Tableau 31 : Taux d'ACE préopératoire et histologie de la tumeur.
- Tumeur gastrique -

N.B. : Il manque une observation pour laquelle l'examen anatomopathologique n'a pu être retrouvé.

A C E Préopératoire (ng/ml)	Homme	Femme
0	+	
0	+	
0		+
0		+
0		+
< 5	+	
7	+	
7		+
12	+	
13	+	
15		+
23	+	

Tableau 34 : Taux d'ACE préopératoire et sexe du malade.

- Tumeur gastrique -

Taille de la tumeur (en cm)	ACE préopératoire (ng/ml)
3 x 2	0
3 x 4	7
4 x 5	23
5 x 5	0
6 x 6	< 5
7 x 6	13
7 x 9	0
10 x 12	0
8 x 13	7
2 localisations	15
"très étendu"	0
non précisé	12

Tableau 32 : Taux d'ACE préopératoire et taille de la tumeur.

- Tumeur gastrique -

TAUX D' A C E PRE-OPERATOIRE ET LOCALISATION DE LA TUMEUR

Tumeur gastrique

A C E PRE-OPERATOIRE (ng/ml)	CARDIA	PETITE COURBURE	CORPS	REGION ANTROPYLORIQUE
0	+			
6		+		
0			+	
7			+	
0				+
0				+
0				+
< 5				+
7				+
13				+
15				+
23				+

Tableau 33

- L'évolution des malades a été la suivante :

. 1 seul malade a récidivé, au 13ème mois postopératoire (chirurgie curative). Son taux préopératoire était nul.

. 2 malades ont poursuivi leur évolution (après chirurgie palliative). Leur taux préopératoire était normal, < 5 et 6 ng/ml.

. 6 malades sont indemnes de récidive avec un recul de 9 à 21 mois, soit en moyenne 15 mois. Leur taux d'ACE préopératoire était normal.

. 3 sont décédés de complications opératoires (embolie pulmonaire, ramollissement cérébral, état cachectique).

- Le taux pathologique correspond à une tumeur colloïde. La deuxième tumeur colloïde de notre série a un taux normal (< 5 ng/ml). Les deux tumeurs métaplasiques ont un taux normal.

- Le taux préopératoire de l'ACE sur notre petit nombre d'observations est indépendant de la taille et de la localisation de la tumeur, de l'âge et du sexe du malade.

b.- Valeur de l'ACE en cas de récidive

Sur notre série de 19 tumeurs de l'estomac, 6 malades ont eu une évolution défavorable, en dehors de ceux décédés de suites opératoires.

- 4 ont développé une métastase hépatique. Lors de la découverte de cette évolution (par l'examen clinique, l'échographie ou la scintigraphie hépatique, ou lors de l'intervention) les dosages d'ACE sériques sont élevés : 23 - 42 - 53 et 83 ng/ml. Le bilan sérique hépatique a été fait deux fois : les phosphatases alcalines et les gamma GT sont augmentés en même temps que le taux de l'ACE dans un cas, et dans l'autre cas, 4 mois après l'élévation de l'ACE.

- un a récidivé localement. Le diagnostic a été fait lors d'une fibroscopie avec biopsie systématique. Le taux d'ACE est normal, < 5 ng/ml.

- le dernier n'a pas été opéré en raison de l'envahissement péritonéal observé à la laparoscopie. Son taux d'ACE est alors à 20 ng/ml. Il montera en quelques mois à 34 puis 54 ng/ml, alors que des métastases hépatiques et pulmonaires feront leur preuve.

c.- Description d'une observation personnelle

Nous insistons sur un cas, dont la courbe de surveillance de l'ACE sérique a montré par deux fois une élévation du taux, alors que les examens étaient normaux et que l'évolution générale est bonne (recul de 36 mois). Il s'agit d'un homme de 50 ans, opéré d'un cancer de la face postérieure du corps sans atteinte de la séreuse. Ces taux d'ACE successifs postopératoires sont les suivants :

15ème jour : 18 ng/ml
 6ème mois : 28 ng/ml
 9ème mois : 20 ng/ml
 14ème mois : 5 ng/ml
 20ème mois : 0 ng/ml
 22ème mois : 31 ng/ml
 26ème mois : < 5 ng/ml

Au 6ème mois il est hospitalisé pour un épisode ictérique de type mixte, isolé, avec échographie hépatique normale, qui se fera par sa preuve. Au 22ème mois, il est vu pour un zona de l'épaule. Le bilan à la recherche d'une récurrence tumorale est négatif. Il faut noter qu'il s'agit d'un gros éthylique (avec cirrhose prouvée) et tabagique. Ces dosages élevés sont peut être en relation avec une intoxication plus importante.

2.- Résultats de la littérature

CHATAL (10) a étudié 32 malades porteurs d'un cancer de l'estomac. Avec la même méthode de dosage que nous, il trouve que le taux d'ACE préopératoire est :

- . > 10 ng/ml dans 53 % des cas
- . > 20 ng/ml dans 31 % des cas
- . > 50 ng/ml dans 19 % des cas.

Sa série comporte :

- 19 cas avec métastase hépatique ; 11 (58 %) ont un taux supérieur à 10 ng/ml.

- 13 cas avec une évolution favorable, 5 (38,5 %) ont un taux supérieur à 10 ng/ml.

En ce qui concerne la localisation anatomique du cancer, et l'âge du malade, il conclut qu'il n'y a pas de corrélation avec le taux d'ACE sérique préopératoire.

Ses résultats sont comparables à ceux de LAURENCE (42), BOOTH (6) et MARTIN E.W. (54) qu'il cite.

De nouveaux travaux (35) sont orientés sur le dosage de l'ACE dans le suc gastrique. Les auteurs japonais notent une élévation significative de ce taux dans les gastrites atrophiques (grade II) et lors des cancers gastriques à un stade précoce. Il suggère de doser systématiquement l'ACE dans le liquide gastrique lors des endoscopies faites pour dépister le cancer gastrique.

B.- TUMEURS OESOPHAGIENNES

Nous rapportons 5 cas. Les données sont résumées dans le tableau (35). Nous remarquons que l'ACE n'est augmenté qu'une seule fois sur les trois cas de métastase hépatique.

CHATAL (10) expose ses travaux à propos de 58 cancers de l'oesophage. Ses résultats sont comparables à ceux de BOOTH (6), BEKHTI (5), MARTIN E.W. (54) qu'il cite. Ils montrent que :

- 40 % des cancers de l'oesophage ont un taux d'ACE élevé (>10 ng/ml). Le plus souvent entre 10 et 20 ng/ml ; seulement 8,6 % ont un taux supérieur à 20 ng/ml.

- La corrélation avec l'extension du cancer est moins évidente que pour les autres cancers digestifs : 44 % de taux supérieur à 10 ng/ml en cas de métastases à distance, contre 33 % en l'absence de métastase. Ce comportement différent vis-à-vis de l'ACE est probablement lié à la différence d'histologie puisque les adénocarcinomes de l'oesophage sont rares comparés aux lésions malpighiennes.

- Comme pour l'estomac, il n'y a pas de relation avec l'âge du malade, la taille et l'aspect macroscopique de la tumeur.

- Le dosage de l'ACE sérique préthérapeutique ne semble pas avoir de valeur pronostique.

Age (ans)	Sexe	Localisation	Conditions de dosage de l' ACE	Taux de l'ACE (ng/ml)	Bilan biologique	Evolution
76	Homme	1/3 supérieur	Avant irradiation Bilan hépatique normal Pas de ganglion envahi	< 5		Toujours en vie Recul de 4 mois
67	Homme	1/3 moyen	Lors d'une récidive locale et hépatique	10	Phosph.alc.: ↑ Bili. : normal Transa. : normal Gamma GT : ↑	Décès 7 ^e mois après la découverte de la récidive
65	Femme	1/3 inférieur	N ⁺ M _o Métastases hépatiques au 7ème mois	18 1012		Décès au 9ème mois
77	Homme	1/3 inférieur	Métastases pulmonaires et hépatiques	12	Bili. : normal Phosph.alc.: normal	Toujours en vie Recul de 6 mois depuis la récidive métastatique
44	Homme	1/3 inférieur	N ⁺ M _o	32		Décès postopératoire

Tableau 35 : . Dosage de l'ACE et tumeur de l'oesophage.

N_o = pas de ganglion envahi

N⁺ = ganglion envahi

M_o = pas de métastase

M⁺ = présence de métastase

C.- TUMEURS DU PANCREAS

Nous rapportons 8 cas de cancers pancréatiques .
(Cf. tableaux 36 et 37). Nous notons que :

- 3 des 5 dosages préthérapeutiques, sont élevés.
- 7 fois sur les 8 observations, le taux d'ACE est augmenté à un moment de l'évolution.
- Les taux sont modérément élevés (21-24-24-24-34-39 ng/ml), sauf une fois (1 080 ng/ml) où il existe des métastases hépatiques.
- Une fois l'ACE a été dosé dans le liquide d'ascite, son taux est très pathologique (115 ng/ml) alors que le dosage sérique correspondant est normal.

Nos constatations vont dans le même sens que celles de la littérature. En effet, tous les auteurs reconnaissent que le pancréas est l'organe dont la tumeur s'accompagne le plus souvent de taux d'ACE pathologique. Mais ce taux n'est pas très élevé, et il existe une zone de chevauchement entre le dosage d'ACE sérique fait dans les tumeurs malignes et ceux faits dans les pancréatites chroniques, (43), ce qui enlève toute spécificité à cet examen.

En revanche, le dosage de l'ACE a une valeur pronostique. HANSEN (30) note à propos de 55 cancers pancréatiques que la durée de survie est de :

- pour les tumeurs non résécables, mais sans métastase à distance
 - . $9,3 \pm 9,4$ mois, si le taux de l'ACE est ≤ 5 ng/ml.
 - . $4,5 \pm 3,2$ mois, si le taux de l'ACE est > 5 ng/ml.

Age (ans)	Sexe	Localisation	Conditions du dosage de l'ACE	Taux d' ACE (ng/ml)	Bilan biologique hépatique	Evolution
75	Femme	Tout le pancréas	Préopératoire Ganglions envahis Foie de cholestase non envahi	17	Bili. : ↑ Phosph.alc. : ↑ Transa. : ↑	Décès
67	Homme	Corps et queue	Préopératoire Ganglion non précisé Foie de cholestase non envahi 2 ^e jour postopératoire	18 39	Bili. : ↑ Phosph.alc. : ↑	Décès au 5 ^e mois
80	Femme	Ampoule de Vater	Préopératoire Ganglions non précisés Foie de cholestase non envahi	21	Bili. : ↑ Phosph.alc. : ↑ Transa. : ↑	Décès au 2 ^e mois
62	Homme	Corps et queue	Préopératoire Foie intact Pas d'ascite	24	Bili. : ↑ Phosph.alc. : ↑ Transa. : ↑	Décès au 3 ^e mois

Tableau 36 : Dosage de l'ACE et tumeur du pancréas.

Age (ans)	Sexe	Localisation	Conditions du dosage de l'ACE	Taux d' ACE (ng/ml)	Bilan biologique hépatique	Evolution
69	Homme	Tête	Début de chimiothérapie	34	Bili. : normal Phosph.alc.: ↑	Décès au 4 ^e mois
63	Homme	Corps et queue	2 ^e jour postopératoire Métastase hépatique Envahissement péritonéal	1080		Décès au 3 ^e mois
53	Femme	Tête	10 ^e jour postopératoire Foie intact Racine du mésentère infiltrée	24	Bili. : normal Phosph.alc.: ↑	Décès au 4 ^e mois
62	Femme	Tête	Au 24 ^e mois post- chirurgical Masse palpable et ascite	Sang:5 Ascite:115		Décès au 28 ^e mois
			Au 27 ^e mois post- chirurgical Examen clinique comparable	24	Bili. : normal Phosph.alc.: ↑ Transa. : normal	

Tableau 37 : Dosage de l'ACE et tumeur du pancrès.

- pour les tumeurs avec métastases

. $5,3 \pm 4,3$ mois, si le taux de l'ACE est ≤ 5 ng/ml.

. $2,5 \pm 2,8$ mois, si le taux de l'ACE est > 5 ng/ml.

HANSEN note aussi que les tumeurs du pancréas avec métastases, surtout hépatiques, ont un taux d'ACE environ trois fois plus élevé que les tumeurs sans métastase, avec ou sans extension locale inextirpable.

KALSER (34) a les mêmes résultats :

- 34 cancers pancréatiques sans métastase :

. 79 % de dosages élevés d'ACE, taux moyen : 25 ± 52 ng/ml

- 57 cancers pancréatiques avec métastases :

. 81 % de dosages élevés d'ACE, taux moyen : 97 ± 194 ng/ml

D.- TUMEURS DES VOIES BILIAIRES

Nous réunissons 5 observations (Cf. tableau 38). Nous notons que :

- le dosage de l'ACE est une seule fois élevé. Il s'agit d'une tumeur de la vésicule avec atteinte du foie par contiguité. Les deux autres cas d'atteinte hépatique par contiguité pour l'un, par envahissement métastatique pour l'autre, ont des taux d'ACE normaux.

- les bilans biologiques hépatiques sont tous perturbés indépendamment du taux de l'ACE.

Age (ans)	Sexe	Localisation	Histologie adénocarcinome	Extension	ACE pré- opératoire (ng/ml)	ACE post- opératoire (ng/ml)	Bilan biologique hépatique	Evolution
83	Femme	Vésicule	Bien différencié	Envahissement local Foie intact	8		Bili. : ↑ Phosph. alc. : ↑ Transa. : ↑	Décès post- opératoire
77	Femme	Vésicule	Peu différencié	Envahissement local Foie envahi par contiguité	22		Bili. : ↑ Phosph. alc. : ↑ Transa. : ↑	Décès post- opératoire
69	Homme	Vésicule et canal hépatique	Bien différencié	Métastase hépatique		15 ^e jour=15	Bili. : ↑ Phosph. alc. : ↑ Transa. : ↑	Décès au 16 ^e mois
65	Femme	Convergence des voies biliaires	Bien différencié	Foie envahi par contiguité		21 ^e jour=14	Bili. : ↑ Phosph. alc. : ↑ Transa. : normal	Toujours en vie Recul de 13 mois
66	Homme	Cholédoque		Ganglions envahis Foie intact	7		Bili. : ↑ Phosph. alc. : ↑ Transa. : ↑ Gamma GT = 1780	Décès post- opératoire

Tableau 38 : Dosage de l'ACE et tumeur des voies biliaires.

E.- TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE

Nous rapportons 4 observations résumées dans le tableau (39).
Nous notons que :

- 3 malades sur 4 ont un dosage d'ACE très élevé ($68 \pm 150 - 3\ 350$ ng/ml). Le taux le plus élevé correspondant à une tumeur avec envahissement pancréatique par contiguité. Ces trois malades sont décédés moins de deux mois après l'opération.

- 1 malade a un dosage d'ACE préthérapeutique nul. Il est porteur d'une tumeur du lobe droit du foie de 8 centimètres de diamètre, de type histologique cholangiome. Il a subi une chirurgie palliative complétée par une chimiothérapie. Il a une survie actuelle de 11 mois (sans précision de l'état évolutif, les nouvelles ayant été recueillies auprès de la mairie).

- Chez 3 de ces malades, l'alpha-foeto-protéine a été dosée et la recherche est négative deux fois, positive une fois.

F.- TUMEUR DU GRELE

Nous rapportons un cas de tumeur de la 5ème anse jéjunale, de 4 centimètres de diamètre, adénocarcinome indifférencié. Le dosage de l'ACE fait 6 mois après la chirurgie palliative est normal (< 5 ng/ml) alors que le malade a des métastases hépatique, pulmonaire et ganglionnaire. Le bilan sérique hépatique est normal aussi.

Age (ans)	Sexe	Localisation	Taille (cm)	A C E préchirurgical (ng/ml)	Bilan biologique hépatique	Evolution
50	Femme	Lobe droit	8	0	Bili. : normal Phosph.alc.: ↑ Gamma GT : ↑	Toujours en vie Recul de 11 mois
65	Homme	Lobe droit	20x25	150	Bili. : normal Phosph.alc.: ↑ Transa. : normal	Décès post- opératoire
54	Homme	Multiples nodules disséminés Envahissement du pancréas		3 350	Bili. : ↑ Phosph. alc.: ↑ Transa. : ↑	Décès post- chirurgical
55	Homme	Multiples nodules disséminés Envahissement de la vésicule		68	Bili. : ↑ Phosph.alc.: ↑ Transa. : ↑	Décès post- chirurgical

Tableau 39 : Dosage de l'ACE et tumeurs hépatiques primitives.

G.- TUMEURS DU CANAL ANAL

Nous avons 4 observations :

- 2 malades ont eu après biopsie confirmant la malignité (malpighien bien différencié), une radiothérapie dans le service de Mr PAPILLON au Centre Léon Bérard. Les malades sont indemnes de récurrence avec un temps de recul de 15 et 19 mois. Leurs taux d'ACE de départ étaient normaux. (< 5 et 6 ng/ml)

- 2 malades ont récidivé :

. l'un porteur d'une tumeur (malpighienne peu différenciée) a toujours eu un dosage d'ACE normal (10 dosages) malgré une récurrence locale avec présence de nodules de perméation. Il n'a pas de métastase hépatique ni pulmonaire. Il est encore en vie (recul de 24 mois).

. l'autre est porteur de 2 tumeurs du canal anal, de type malpighien peu différencié. Son taux d'ACE préopératoire est élevé : 44 ng/ml. Il subit une amputation abdominopérinéale. 9 mois plus tard l'examen décèle une récurrence confirmée par la biopsie, le taux est de 23 ng/ml. A l'opération, les chirurgiens découvrent une volumineuse récurrence pelvienne, sans envahissement péritonéal, ni hépatique, ni ganglionnaire.

En conclusion, les études publiées sur la valeur du dosage de l'ACE dans les tumeurs digestives non rectocoliques sont peu nombreuses. Il semble cependant que ce dosage ait un intérêt limité, surtout s'il s'agit d'une tumeur malpighienne. Il faut noter néanmoins le très grand pourcentage de dosages élevés d'ACE dans les tumeurs pancréatiques comme l'ont fait apparaître les premiers travaux sur ce marqueur tumoral.

C O N C L U S I O N

Notre étude porte sur 119 malades hospitalisés dans les services des Professeurs GUILLEMIN et VACHON à l'Hôtel-Dieu, et ayant eu au moins un dosage de l'Antigène Carcino-Embryonnaire, du mois de juillet 1976 au mois d'août 1979.

Il s'agit de :

73 tumeurs rectocoliques

46 tumeurs non rectocoliques

(19 tumeurs gastriques, 8 tumeurs pancréatiques,
5 tumeurs oesophagiennes, 5 tumeurs des voies
biliaires, 4 tumeurs primitives du foie,
4 tumeurs du canal anal, 1 tumeur du grêle.)

Nous nous sommes intéressée essentiellement aux tumeurs rectocoliques pour voir quelle était la valeur pronostique du dosage de l'Antigène Carcino-Embryonnaire.

Les résultats sont exprimés globalement puis en fonction de chacun des paramètres habituels du pronostic : extension de la tumeur (la classification de DUKES servant de référence), histologie, localisation et taille de la tumeur.

Les résultats peuvent s'exprimer ainsi :

A C E $\leq$ 20 ng/ml	14 % de récidence
A C E $>$ 20 ng/ml	81 % de récidence

La différence est très significative, $p < 0,001$.

L'Antigène Carcino-Embryonnaire, en tant que valeur pronostique semble recouper la classification de DUKES puisque :

100 % des DUKES	A	ont un ACE $\leq$ 20 ng/ml
66 % des DUKES	B	ont un ACE $\leq$ 20 ng/ml
28 % des DUKES	C	ont un ACE $\leq$ 20 ng/ml
5 % des DUKES	D	ont un ACE $\leq$ 20 ng/ml

Ainsi donc la valeur pronostique de l'Antigène Carcino-Embryonnaire est retrouvée, conformément à d'autres études portant sur de larges populations avec un temps de recul important : HERRERA et coll., ZAMCHECK et coll. MACH et coll.

La surveillance a été effectuée le plus souvent possible par des dosages mensuels de l'Antigène Carcino-Embryonnaire. Nous dégageons trois apports intéressants :

- Aide au dépistage précoce de récidence ; ce d'autant plus que l'on connaît le taux préopératoire.

- Précision du caractère complet de la chirurgie à partir du taux postopératoire.

- Surveillance de l'efficacité de la chimiothérapie.

Si le pronostic et la surveillance ont été nos deux pôles d'intérêt, d'autres applications paraissent possibles, notamment celles qui donneraient une valeur diagnostique à l'Antigène Carcino-Embryonnaire qu'il n'a pas actuellement :

- Isolement et dosage d'Antigène Carcino-Embryonnaire spécifique à chaque organe

- Détection des tumeurs productives d'Antigène Carcino-Embryonnaire par des techniques scintigraphiques après injection d'anticorps anti-Antigène Carcino-Embryonnaire marqués.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud

Professeur G. GUILLEMIN

Professeur J. NORMAND

Vu, et Permis d'imprimer
Lyon, le 8 octobre 1979

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1.- ALEXANDER J., CHRETIEN P., DELLON L., SNYDER J.
C E A levels in patients with carcinoma of the oesophagus
Cancer 42 : 1492-1497, 1978.
- 2.- ALM T., WAHREN B.
C E A in hereditary adenomatosis of the colon and rectum.
Scand. J. Gastroenterol. 10 : 875-879, 1975.
- 3.- ALPERT E.
The immunochemical complexity of C E A.
Cancer 42 : 1585-1588, 1978.
- 4.- ARDIET C., FONTANIERE B., CLAVEL M., LAHNECHE B., MAYER M.
Breast cancer cerebro-meningeal metastases : a comparison of the
diagnostic values of C E A determination and cytological examination
of cerebro-spinal fluid.
Carcinoembryonic Proteins, Vol. II, Lehmann ed. 434-440, 1979.
- 5.- BEKHTI A., COLETTE J., FRANCHIMONT P.
L'A C E dans les affections digestives.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 64 : 399-406, 1975.
- 6.- BOOTH S., KING J., LEONARD J., DYKES P.
Serum C E A in clinical disorders.
Gut 14 : 794-799, 1975.
- 7.- BURTIN P.
Normal antigens cross reacting with C E A.
Clinical application of C E A assay. Proceedings of a symposium.
Nice, Excerpta Medica : 11-13, 1977.
- 8.- BURTIN P.
Antigènes des cancers humains.
Ann. Biol. Clin. 30 : 95-97, 1972.
- 9.- Mc CARTNEY W., HOFFER P.
C E A assay : an adjunct to liver scanning in hepatic metastases
detection.
Cancer 42 : 1457-1462, 1978.
- 10.- CHATAL J., DEDIEU P., LEMAVEL B., HELARY J., GUIHARD D., SALARD J.
Intérêt et limites du dosage des C E A dans les cancers de l'oesophage
et de l'estomac.
Bull. Cancer 63 : 531-540, 1976.

- 11.- CHU T., LAVIN P., DAY J., EVANS J., MITTLEMAN A., HOLYOKE E., VINCENT R.
C E A, prognosis and monitoring of cancer.
Carcinoembryonic Proteins , Vol. II, Lehmann ed. 55-64, 1979.
- 12.- COOPER E., EAVES G., TURNER R., NEVILLE A., MILFORD WARD A.
Experience of multiparametric tests in the monitoring of large bowel cancer.
Bull. Cancer 63 : 541-550, 1976.
- 13.- DELWICHE R., ZAMCHECK N., MARCON N.
C E A in pancreatitis.
Cancer 31 : 328-330, 1973.
- 14.- DOOS W., WOLFF W., SHINYA H., De CHARBON A., STENGER R., GOTTLIEB L., ZAMCHECK N.
C E A levels in patients with colorectal polyps.
Cancer 36 : 1996-2003, 1975.
- 15.- EGAN M., ENGWALL E., RUOSLAHTI E., TODD C.
Detection of circulating tumor antigens.
Cancer 40 : 458-466, 1977.
- 16.- ELIAS G., HOLYOKE D., CHU M.
C E A in feces and plasma of normal subjects and patients with colorectal carcinoma.
Dis. Col. Rect. 17 : 38-41, 1974.
- 17.- EL ROUBI O., LASNE Y.
Le dosage de l'A C E sérique comme test de criblage en hépatogastro-entérologie.
Lyon Médical 240 : 135-139, 1978.
- 18.- EVANS J., MITTLEMAN A., CHU M., HOLYOKE E.
Pre and postoperative uses of C E A.
Cancer 42 : 1419-1421, 1978.
- 19.- FELDMAN J., PLONK J.
C E A and carcinoid tumors.
Ann. Int. Med., Vol. 83, N° 1, 1975.
- 20.- FUKS A., BANJU C., SCHUSTER J.
C E A molecular biology and clinical significance.
Biochim. Biophys. Acta 417 : 423-452, 1975.
- 21.- GARDNER R., FEINERMAN A., KANTROWITZ P., GOOTBLATT S., LOEWENSTEIN M., ZAMCHECK N.
Serial C E A levels in patients with ulcerative colitis.
Am. J. Dig. Dis 23 : 129-133, 1978.

- 22.- GOLD P., FREEDMAN S.
Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques.
J. Exp. Med. 121 : 439-462, 1965.
- 23.- GOLD P., FREEDMAN S.
Specific C E A of the human digestive system.
J. Exp. Med. 122 : 467-481, 1965.
- 24.- GOLD P., FREEDMAN S.
Cellular localisation of C E A of the human digestive system.
Cancer Res. 28 : 1331, 1968.
- 25.- GOLD P., FREEDMAN S.
Tests for C E A, role in diagnosis and management of cancer.
J.A.M.A. 234 : 190-192, 1975.
- 26.- GOLDENBERG D., SHARKEY R., PRIMUS F.
C E A in histopathology : immunoperoxydase staining of conventional tissues sections.
J. Natl. Cancer Inst. 57 : 11-12, 1976.
- 27.- GOLDENBERG D., DE LAND F., KIM E., BENETT S., PRIMUS F., van NAGEII J., ESTES N., DE SIMONE P., RAYBURN P.
Use of radiolabeled antibodies to C E A for the detection and localisation of diverse cancers by external photoscanning.
N. Engl. J. Med. 298 : 1386-1388, 1978.
- 28.- GONTHIER R.
Intérêt et limite du dosage de l'A C E dans les cancers broncho-pulmonaires et pleuraux.
Thèse de Médecine, Université Claude Bernard, Lyon, Février 1979.
- 29.- HALL R., LAURENCE D., NEVILLE A.
C E A and urothelial carcinoma.
Brit. J. Urol. 45 : 88-92, 1973.
- 30.- HANSEN H., SNYDER J., MILLER F.
C E A assay : a laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer.
Hum. Pathol. 5 : 139-147, 1974.
- 31.- HARVEY S., GIROTRA R., NEMOTO T., CIANI F., CHU M.
Immunochemical glycoproteins from carcinomas of the colon and breast separated by concanavalin A affinity chromatography.
Cancer Res. 36 : 3486-3494, 1976.
- 32.- HERRERA M., CHU M., HOLYOKE D.
C E A as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma.
Ann. Surg. 183 : 5-9, 1976.

- 33.- HOLYOKE D., CHU M., MURPHY G.
C E A as a monitor of gastrointestinal malignancy.
Cancer 35 : 830-836, 1975.
- 34.- KALSER M., BARKIN J., REDLHAMMER D., HEAL A.
Circulating C E A in pancreatic carcinoma.
Cancer 42 : 1468-1471, 1978.
- 35.- KAWAHARADA M., YACHI A., WADA T.
Studies on C E A like substance in gastric juice.
Carcinoembryonic Proteins, Vol. II, Lehmann ed. 105-108, 1979.
- 36.- KHOO S.
Radioimmunoassay for C E A : its applications to diagnosis and post
treatment follow-up of human cancer. A review article.
Med. J. Aust. 1 : 1025-1029, 1974.
- 37.- KHOO S., WARNER N., LIE J., MACKAY I.
C E A activity of tissues extracts : a quantitative study of
malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult and
foetal organs.
Int. J. Cancer 11 : 681-687, 1973.
- 38.- KHOO S., MACKAY I.
C E A in serum diseases of the liver and pancreas.
J. Clin. Path. 26 : 470-475, 1973.
- 39.- KOSAKI G., YAMAMOTO T.
Heterogeneity of C E A .
N. Y. Acad. Sci. 259 : 366-376, 1975.
- 40.- KUPCHICK H., ZAMCHECK M.
C E A in liver disease. Isolation from human cirrhotic liver and
serum and from normal liver.
Gastroenterology 63 : 95-101, 1972.
- 41.- LAURENCE D., NEVILLE A.
Foetal antigens and their role in the diagnosis and clinical
management of human neoplasms. A review.
Brit. J. Cancer 26 : 335-353, 1972.
- 42.- LAURENCE D., STEVENS U., BETTELHEIM R., DARCY D., LEESE C.,
TUBCKVILLE C., ALEXANDER P., JOHNS E., NEVILLE A.
Role of plasma C E A in diagnosis of gastrointestinal, mammary
and bronchial carcinoma.
Brit. Med. 3 : 605-609, 1972.
- 43.- LAURENCE D., NEVILLE A.
Clinical aspects of the C E A test.
Bull. Cancer 63 : 473-484, 1976.

- 44.- LOEWENSTEIN M., ZAMCHECK N.
C E A levels in benign gastrointestinal disease states.
Cancer 42 : 1412-1418, 1978.
- 45.- LOGERFO P., KRUPPEY J., HANSEN H.
Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia.
N. Engl. J. Med. 285 : 138-141, 1971.
- 46.- LOGERFO P., HERTER F., BRAUN J., HANSEN H.
Tumor associated antigen with pulmonary antigen.
Ann. Surg. 175 : 495-500, 1972.
- 47.- LURIE B., LOEWENSTEIN M., ZAMCHECK N.
Elevated C E A levels and biliary tract obstruction.
J.A.M.A. 233 : 326-330, 1975.
- 48.- MAC SWEEN J., ANDERSON G.
The quantitative relationship of C E A to tumor cells of different organs.
Cancer 40 : 808-812, 1977.
- 49.- MACH J., PUSZTASZEKI G., DYSLY M., KAAP F., BIERENS de HAAN B.,
LOOSLI K., GROB P., ISLIKER H.
Dosage radioimmunologique de l'A C E dans le plasma de malade atteint de carcinome.
Schweiz. Med. Wschr. 103 : 365-371, 1973.
- 50.- MACH J., BERTHOLET M., JAEGER P., PETTAVEL J., WUILLERET B.
Utilité et limites du dosage de l'A C E dans la surveillance post-opératoire de malades atteints de carcinomes du colon et du rectum.
Bull. Cancer 63 : 551-562, 1976.
- 51.- MACH J., VIENNY H., JAEGER P., HADELMANN B., EGELY R., PETTAVEL J.
Long-term follow-up of colorectal carcinoma patients by repeated C E A radioimmunoassay.
Cancer 42 : 1439-1447, 1978.
- 52.- MACH J., LAMERZ R.
Postoperative surveillance and monitoring of cancer patients by sequential C E A radioimmunoassay.
Carcinoembryonic Proteins, Vol. I, Lehmann ed.: 83-90, 1979.
- 53.- MARTIN E.W., KIBBEY W., DI VECCHIA L., ANDERSON G., CATALANO P., MINTON J.
C E A, clinical and historical aspects.
Cancer 37 : 62-81, 1976.
- 54.- MARTIN E.W., KAREN J., HURTUBISE P., CATALANO P., MINTON J.
The use of C E A as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures.
Cancer 39 : 440-446, 1977.

- 55.- MARTIN E.W., RINKER L., COOPERMAN M., MINTON J., CAREY L.
A retrospective and prospective analysis of the second-look procedure, using serial C E A determinations to detect recurrent gastrointestinal cancer.
Clinical application of C E A assay. Proceedings of a symposium. Nice, Octobre 1977, Excerpta Medica : 88-91, 1977.
- 56.- MARTIN F., BOURGEAUX C., MARTIN M.S.
Valeur diagnostique des antigènes carcino-foetaux de tumeurs digestives.
Arch. Fr. Mal. App. Digest. 60 : 95-102, 1971.
- 57.- MARTIN F., KLEPPING C., GUERRIN J.
Dosage radioimmunologique de l'A C E circulant. Extraction immuno-perchlorique du serum.
Arch. Fr. Mal. App. Digest. 61 : 725-733, 1972.
- 58.- MASSART J., MERIADEC B., KLEPPING C., MARTIN F.
A C E, alcool et cirrhose.
Bull. Cancer 63 : 639-648, 1976.
- 59.- MAYER R., GARNICK M., STEELE G., ZAMCHECK N.
C E A as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer.
Cancer 42 : 1428-1433, 1978.
- 60.- MERIADEC B., MARTIN F., GUERIN J., HENRY R., KLEPPING C.
Description d'une méthode de dosage de l'A C E.
Bull. Cancer 60 : 403-410, 1973.
- 61.- MINTON J., MARTIN E.W.
Use of serial C E A determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operation.
Cancer 42 : 1422-1427, 1978.
- 62.- MOERTEL C., SCHUTT A., GO K.
C E A test for recurrent colorectal carcinoma.
J.A.M.A. 239 : 1065-1067, 1978.
- 63.- MOORE T., KANTROWITZ P., ZAMCHECK N.
C E A assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders.
Am. J. Dig. Dis. 16 : 1-7, 1971.
- 64.- MOORE T., DHAR P., ZAMCHECK N.
C E A in liver disease. Clinical and morphological studies.
Gastroenterology 63 : 88-94, 1972.
- 65.- MOORE T., DHAR P., ZAMCHECK N., KEELEY A., GOTTLIEB., KUPCHIK H.
C E A in liver disease.
Gastroenterology 63 : 88-94, 1972.

- 66.- MOUIEL J., BIRTWISLE Y., CHABANNES B., BUS J., KREBS B.
Clinical applications of serum C E A monitoring in the follow-up of colorectal cancer.
Clinical application of C E A assay. Proceedings of a symposium. Nice, Excerpta Medica : 101-104, 1978.
- 67.- PLOW E., EDGINGTON T.
Isolation and characterization of a homogeneous isomeric species of C E A : C E A-S.
Intern. J. Cancer 15 : 748-761, 1975.
- 68.- RATCIFFE J., WOOD C., BURT B., MALCOLM A., BLUMGART L.
Patterns of change in C E A levels in patients after "curative" surgery for colorectal cancer.
Carcinoembryonic Proteins, Vol. II, Lehmann ed. : 75-80, 1979.
- 68.- REYNOSO G., CHU T., HOLYOKE D.
C E A in patients with different cancers.
J.A.M.A. 220 : 361-365, 1972.
- 70.- SCHUSTER J., SILVERMAN M., GOLD P.
Metabolism of human C E A in xenogeneic animals.
Cancer Res. 33 : 65-68, 1973.
- 71.- SEGOL P., TRAVERT G., DUPUIS F., OLLIVER J., GIGNOUX M.
Value of C E A determination in postoperative follow-up of colorectal carcinomas. Detection of recurrence and second-look procedures.
Clinical application of C E A assay. Proceedings of a symposium. Nice, Excerpta Medica : 105-109, 1978.
- 72.- STAAB H., ANDERER F., STUMPF E., FISCHER R.
Second look surgery of gastrointestinal carcinoma and the potential value of C E A monitoring.
Clinical application of C E A assay. Proceedings of a symposium. Nice, Excerpta Medica : 94-100, 1978.
- 73.- STAAB H., ANDERER F., STUMPF E., FISCHER R.
Postoperative C E A follow-up : disease progression and second look operation.
Carcinoembryonic Proteins, Vol. I, Lehmann ed. : 65-79, 1979.
- 74.- SUGARBAKER P., SKARIN A., ZAMCHECK N.
Patterns of serial C E A assays and their clinical use in management of colorectal cancer.
J. Surg. Oncol. 8 : 523-537, 1976.
- 75.- THOMSON D., KRUPPEY J., FREEDMAN S.
The radioimmunoassay of circulatory C E A of th human digestive system.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 64 : 161-167, 1969.

- 76.- VINCENT R., CHU M.
C E A in patients with carcinoma of the lung.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 : 320-328, 1973.
- 77.- VON KLEIST S., BURTIN P.
Localisation cellulaire d'un antigène embryonnaire de tumeurs
coliques humaines.
Int. J. Cancer 4 : 874-879, 1969.
- 78.- VON KLEIST S., TROUPEL S., KING M., BURTIN P.
Etude comparative du taux sérique du N C A et du C E A. Evaluation
de l'intérêt clinique.
Bull. Cancer 63 : 627-632, 1976.
- 79.- ZAMCHECK N., WILHELM G., DOOS M., ROMULO PRUDENTE M., BENJAMIN B.,
LURIE M., LEONARD S., GOTTLIEB M.
Prognosis factors in colon carcinoma.
Human Pathology, Vol. 6, N° 1, 1975.
- 80.- ZAMCHECK N.
The present status of C E A in diagnosis, prognosis, and evaluation
of therapy.
Cancer 36 : 2460-2468, 1975.
- 81.- ZAMCHECK N.
C E A in diagnosis, prognosis, detection of recurrence and evaluation
of therapy of colorectal cancer.
Clinical application of C E A assay. Proceedings of a symposium.
Nice, Excerpta Medica : 64-79, 1977.

